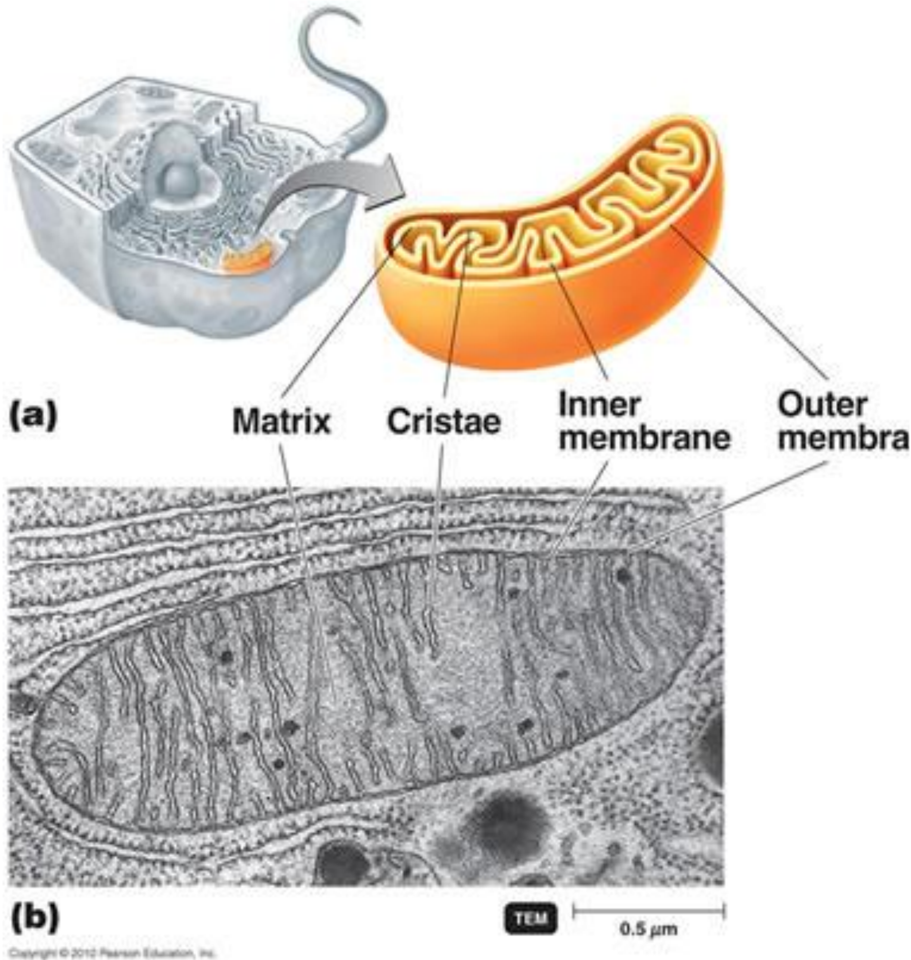
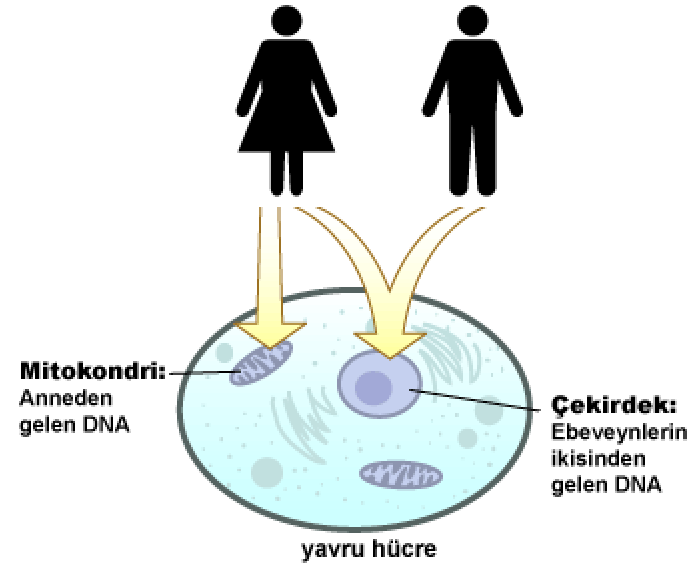


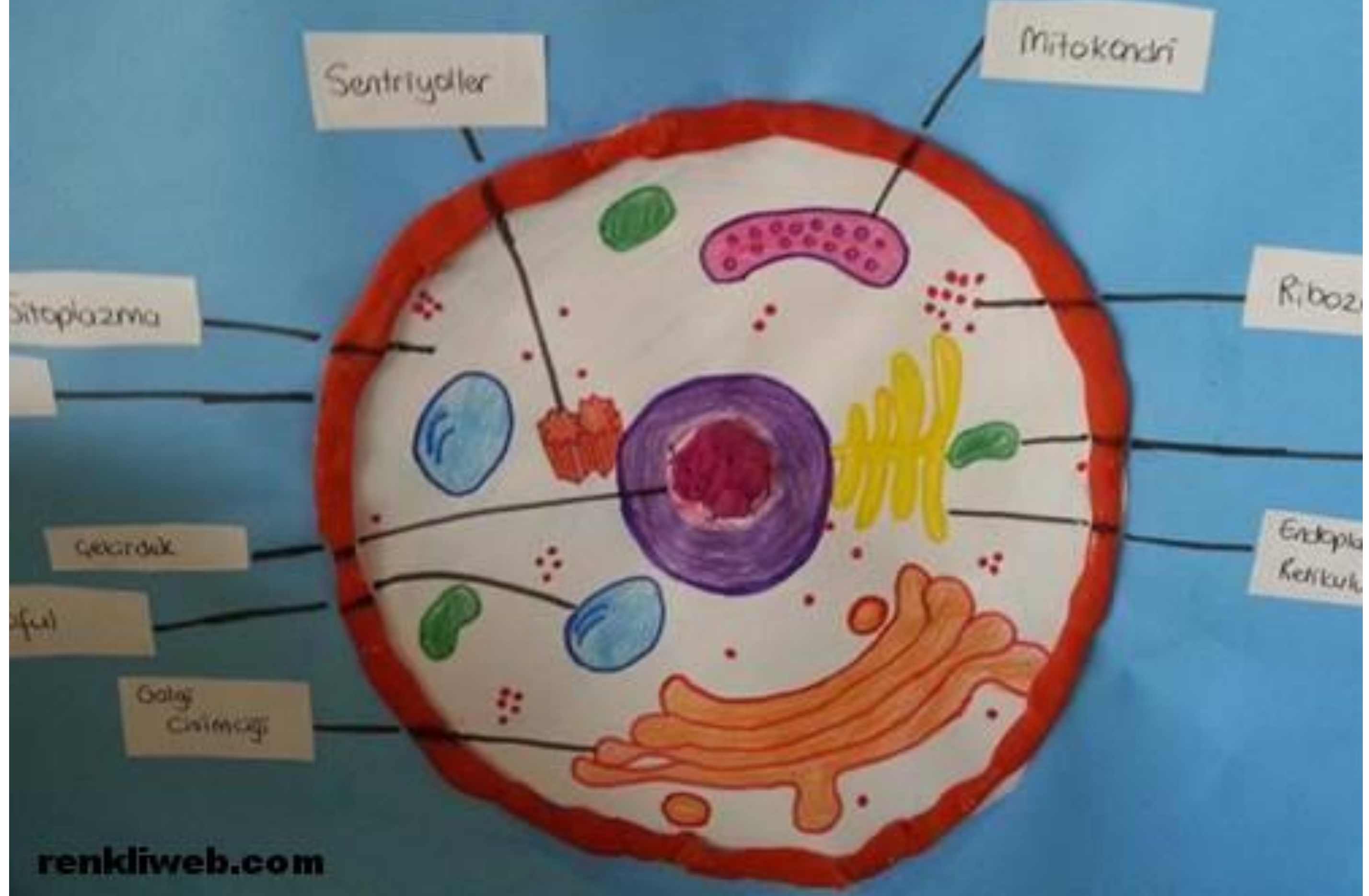
MİTOKONDRİ



Prof. Dr. Nuriye AKEV

Msc. Gözde HASBAL

19.10.2015


HAYVAN HÜCRESİ
Sentriyoller
Mitokondri
Sitoplazma
Çekirdek
Golgi Cisimciği
renkliweb.com

Hücre organelleri

- **Mitokondri:** Hücrenin enerji üretim merkezidir.
- **Kaba yüzlü endoplazmik retikulum ve Ribozomlar:** Protein sentezinin yapıldığı yerdir.
- **Lizozom:** Savunma ve sindirim sistemidir.
- **Golgi aygıtı (kompleksi):** Çeşitli maddelerin sentezi, salgılanması ve depolanmasından sorumludur.
- **Mikrofilaman ve mikrotübüller:** Hücrenin ve hücre içi organellerin hareketlerini sağlarlar.

PLANT CELL

Peroxisome
Mitochondrion
Microfilament
Microtubule
Vacuole
Chloroplast
Ribosome
Cytoplasm
Smooth endoplasmic reticulum
Cell wall
Rough endoplasmic reticulum
Nucleus
Nucleolus
Plasma membrane

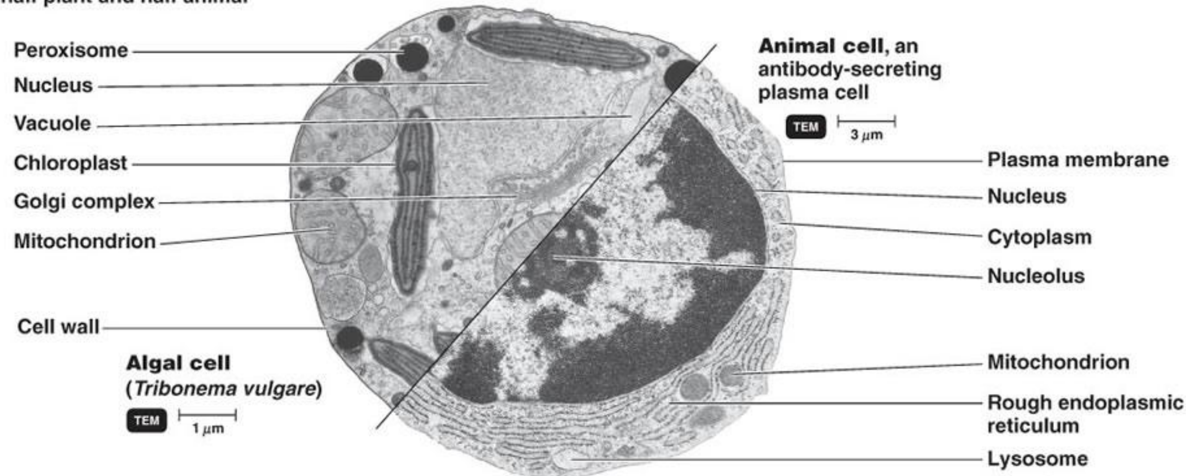
Golgi complex

Nucleus

ANIMAL CELL

Flagellum
Nucleolus
Golgi complex
Basal body
Cytoplasm
Lysosome
Microfilament
Centrosome:
Centriole
Pericentriolar material
Ribosome
Microtubule
Peroxisome
Rough endoplasmic reticulum
Mitochondrion
Smooth endoplasmic reticulum
Plasma membrane

(a) Highly schematic diagram of a composite eukaryotic cell, half plant and half animal



(b) Transmission electron micrographs of plant and animal cells.

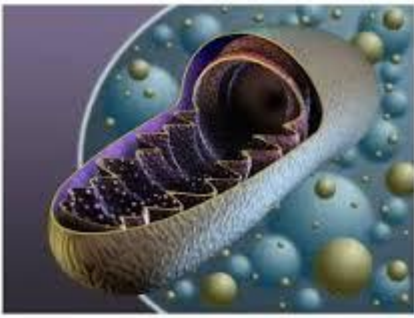
Endosimbiyotik Teori (1966)

Mitokondriler ökaryotlarla simbiyotik yaşam sonucunda, ökaryot hücrenin içinde kalmış prokaryotlardan (aerobik bir bakteri) oluşmuş olabilirler?



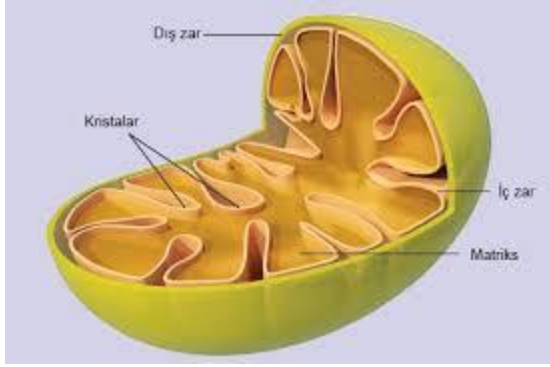
Lynn Margulis (1938-2011)

Chloroplast
Mitochondrion
Bacteria
Archaea
DNA
Eukarya
Early cell



Mitokondri

- İlk bulan **Altmann** (1894) “biyoblast”
- “Mitokondriyum” adını veren **Benda** (1898)
- Grekçe: mitos: iplik; chondrion: granül
- Hücrede solunum merkezi olduklarını ilk kez gösteren: **Hogeboom** ve ark. (1948)



Mitokondri

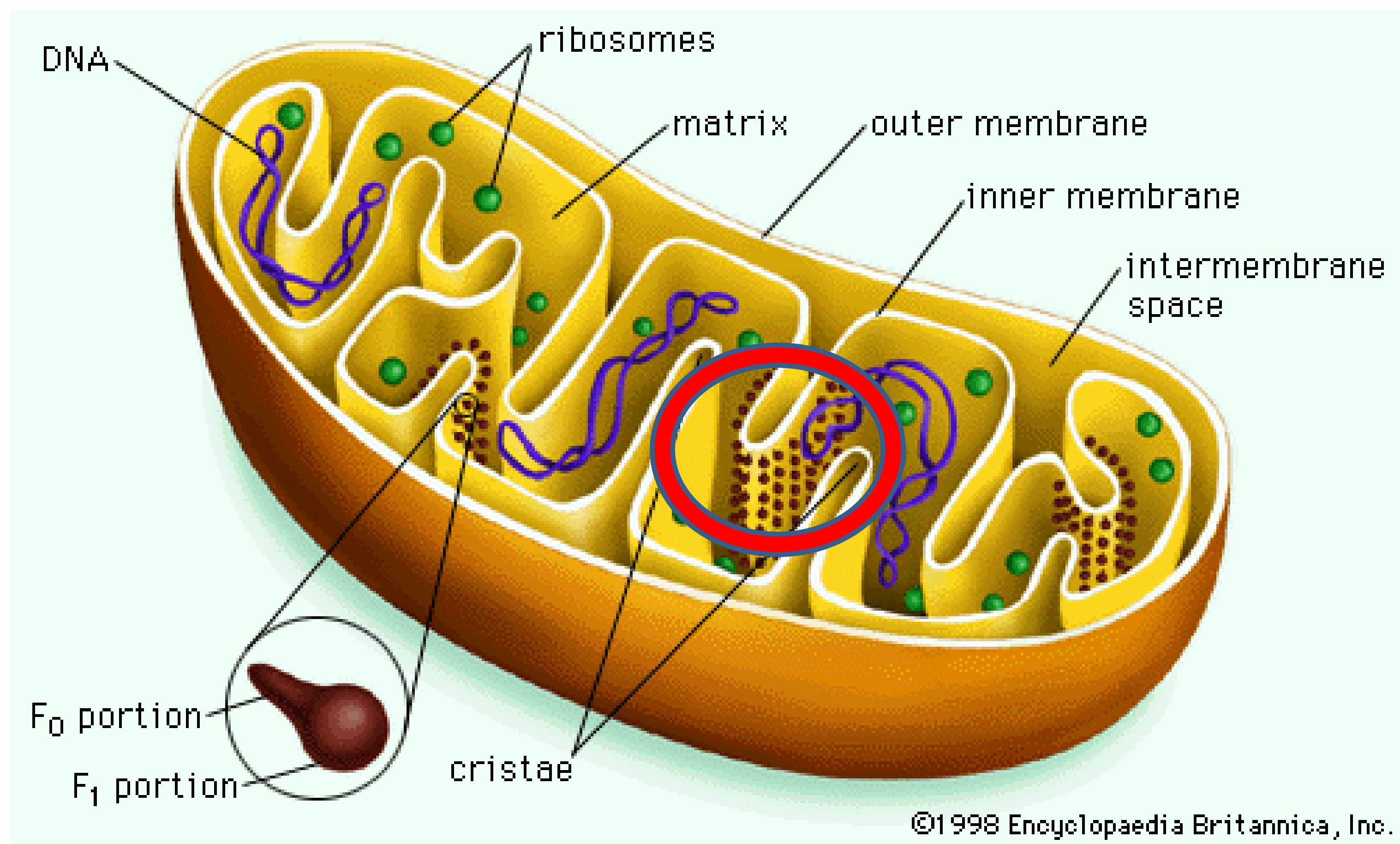
- Oksijenli solunum yapan tüm hücrelerde bulunan, enerji üreten organeldir
- Karbohidrat, lipid ve proteinlerin yıkımları sonucunda oksidasyonları ile elde edilen enerji, oksidatif fosforilasyon mekanizmasıyla kimyasal bağ enerjisine ATP'ye dönüştürülür
- Kendine has DNA'sı vardır (mtDNA)

Hücredeki konumu

- 0.5-1 µm çap 0.2-5 µm uzunluğunda olabilirler
- Bakteri, yeşil alg ve memeli eritrositleri gibi nukleussuz hücrelerde mitokondri bulunmaz
- Şekil, sayı ve yerleşim yeri hücreye göre farklılık gösterir. Örneğin, kas miyofibrilleri arasında düzenli biçimde yerleşirler, spermatozoonda boyun kısmında, kamçının ucunda yan yana dizilirler
- Metabolik aktivitesi yüksek olan hücrelede çok sayıda (Karaciğer hücresinde 2500) bulunurlar

Mitokondrinin kısımları

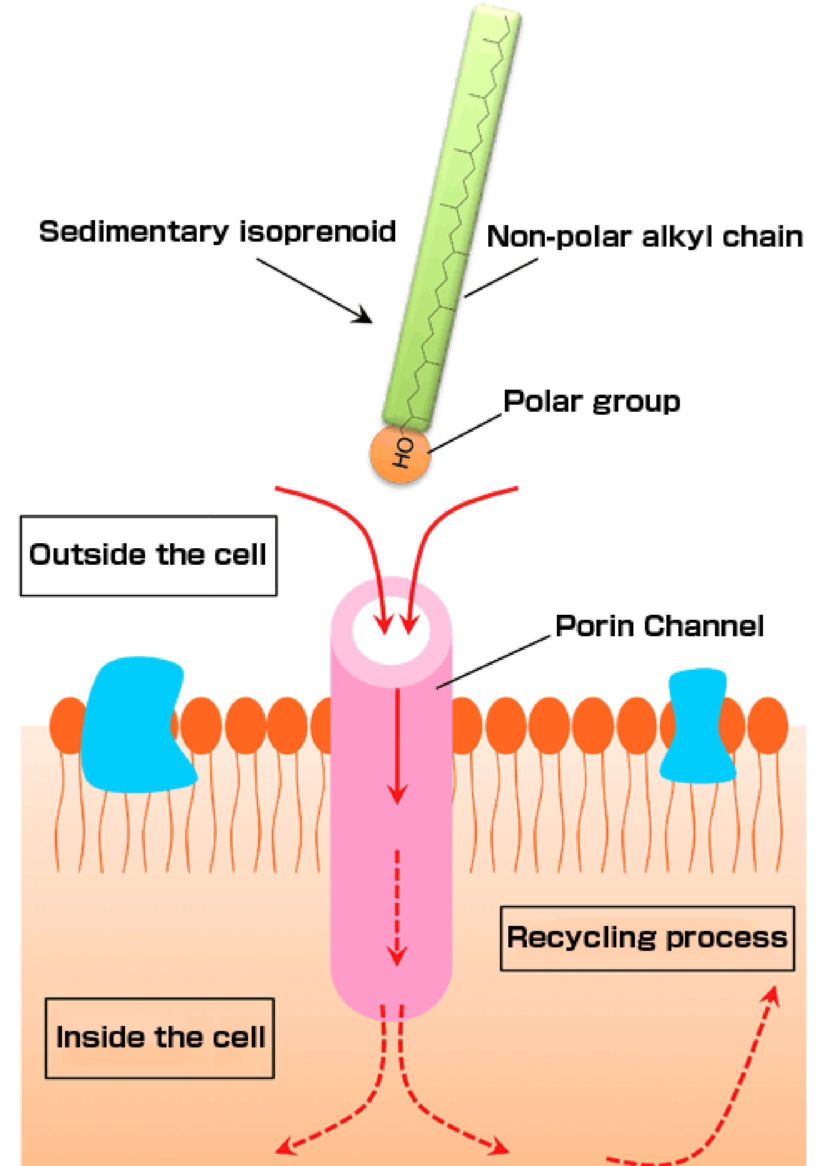
- Çift katlı bir zarla sitoplazmadan ayrılır
- Bu membran mitokondriyi **matriks** ve **zarlararası boşluk** olmak üzere iki kısma ayırır.
- Her iki zar da lipid çift tabakasından (lipid bilayer) oluşur
- İç zar **krista** adı verilen kıvrımlar oluşturarak yüzeyini genişletir. Enerji üretimi fazla olan hücrede sayıları fazladır
- İç zarın matrikse bakan yüzeyinde "**iç zar küreleri**" adı verilen küresel parçacıklar bulunur. Bunlar ATP sentezinin yapıldığı yerlerdir.



DNA
ribosomes
matrix
outer membrane
inner membrane
intermembrane space
F_0 portion
F_1 portion
cristae
©1998 Encyclopaedia Britannica, Inc.

Dış zar

- İç zara göre (50-60 Angström) daha kalın (70 Angström)
- Porin adlı kanal proteinleri vardır.
- Porinler küçük moleküllerin serbest difüzyonunu sağlarlar
- Lipid sentezi ile ilişkili enzimler



Zarlar arası boşluk (Intermembrane space)

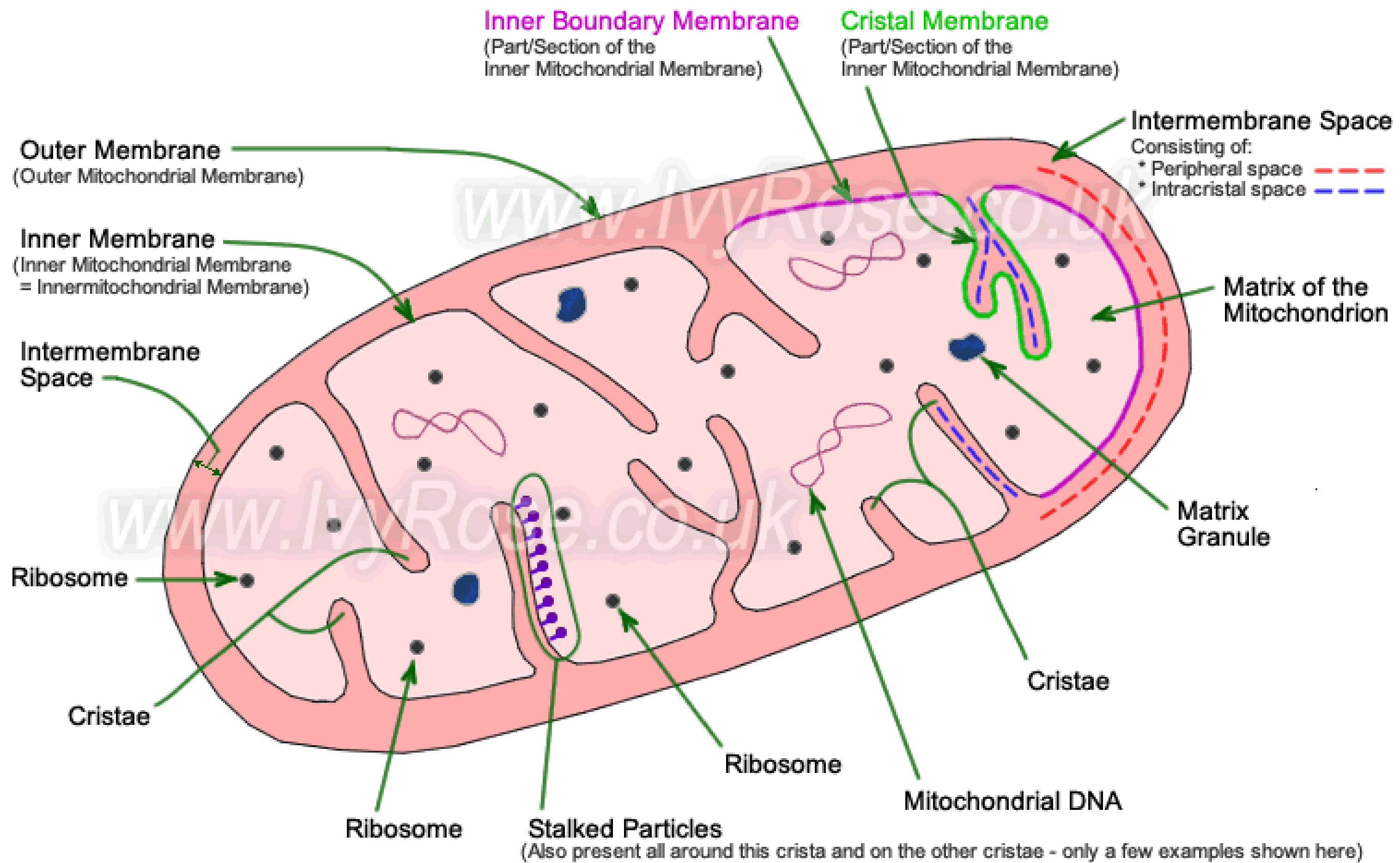
- 40-80 Angström genişliğindedir
- Bazı enzimler bulunur
- Sitosole eşdeğerdir

İç zar

- Yarı geçirgen (semipermeabl) özelliktedir. Bazı moleküller matrikse aktif transport ile geçer
- İç zar, dış zara paralel seyreder ancak içe doğru **krista** adı verilen kıvrımlar yapar
- Kristaların yapısı farklılıklar gösterir (çubuk, tüp, prizma)
- Kristalar iç zarı yüzeyini arttırmaya yönelik yapılardır
- Enerji üretimi fazla olan hücrelerde krista sayısı fazladır (örn. Kalp kası mitokondrilerinin krista sayısı karaciğer hücrelerininkinden 3 kat fazladır)

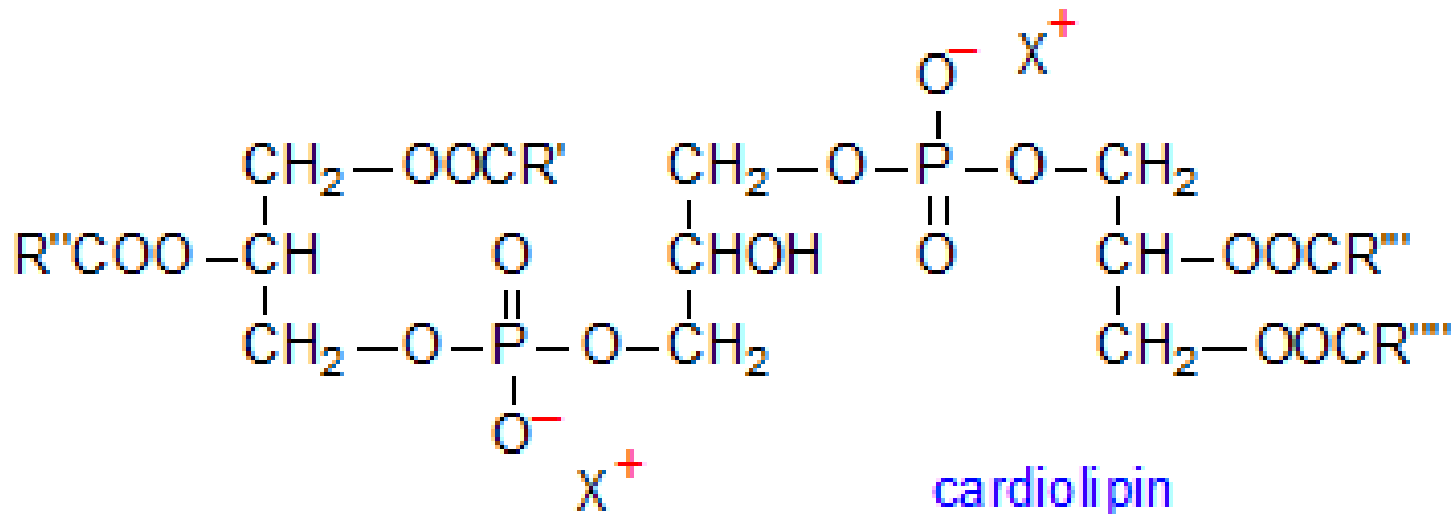
İç zar

- Protein/Lipid oranı 3/1 (%70 protein, %30 lipid)
- Kolesterol yok
- Mitokondriye özgü bir fosfolipid olan kardiyolipin
- Yapısal proteinler
- Elektron transport sistemi ve oksidatif fosforilasyon enzimleri
- İyonların ve ADP'nin giriş-çıkışını düzenleyen taşıma sistemleri ile ilgili proteinler


Inner Boundary Membrane
(Part/Section of the
Inner Mitochondrial Membrane)
Cristal Membrane
(Part/Section of the
Inner Mitochondrial Membrane)
Outer Membrane
(Outer Mitochondrial Membrane)
Intermembrane Space
Consisting of:
* Peripheral space
* Intracristal space
Inner Membrane
(Inner Mitochondrial Membrane
= Innermitochondrial Membrane)
Matrix of the
Mitochondrion
Intermembrane
Space
www.IvyRose.co.uk
www.IvyRose.co.uk
Matrix
Granule
Ribosome
Cristae
Cristae
Ribosome
Ribosome
Mitochondrial DNA
Stalked Particles
(Also present all around this crista and on the other cristae - only a few examples shown here)
Diagram of a Mitochondrion: Copyright IvyRose Ltd., 2012.

Kardiyolpin (difosfatidil gliserol)

- Mitokondriye özgü bir fosfolipid olan kardiyolipin iç zarda ve bilhassa kalp kasında çok fazla miktarda bulunur.
- Yüksek negatif yük taşıyan bir fosfolipiddir
- Zarın geçirgenliğini kısıtlar
- Sitokrom oksidaz aktivitesi için gereklidir



Antikardiyolipin antikorları (ACA)

- Otoimmun hastalıklarda organizma kendi bileşenlerine karşı antikor üreterek kendi kendine zarar verir. Antikor testinin + olması hastalığı gösterir.
- Lupus (SLE: sistemik lupus eritematosus) benzeri hastalıklar
- Maligniteler (Kötü huylu tümörler)
- Venöz ve arteriyel tromboz
- Tekrarlayan fetüs kayıpları

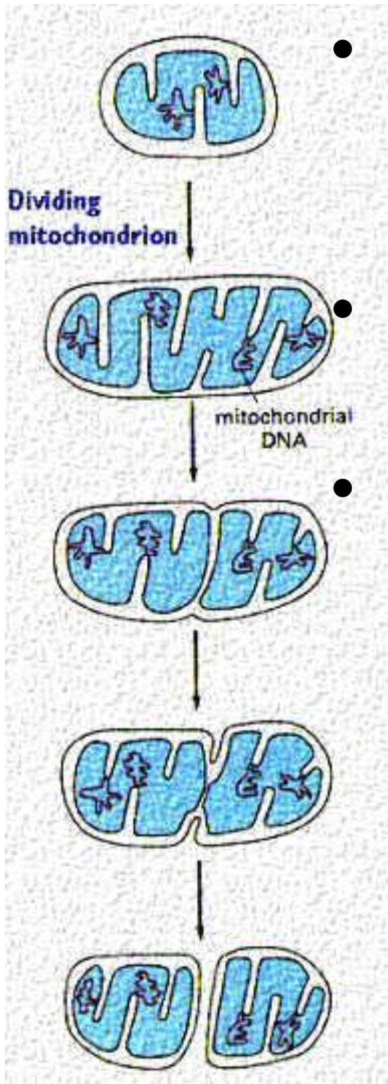
Matriks

- İç zarın çevrelediği alandır
- Bol miktarda protein molekülü
- Çeşitli enzimler
- mtDNA
- Ribozomlar ve tRNA
- Granül sayısı azdır

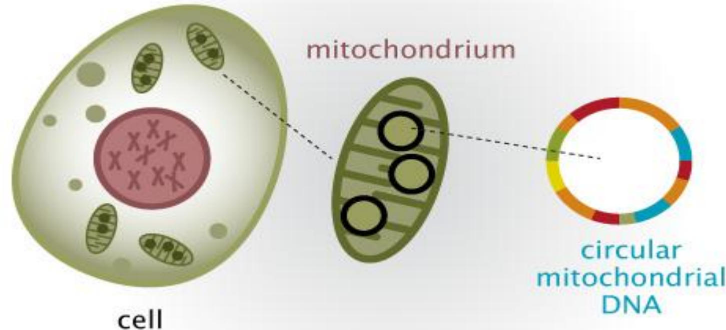
Matriks

- Trikarboksilik asid (TCA; sitrik asid; Krebs) siklusu,
- Yağ asidlerinin β-oksidasyonu,
- Amino asid oksidasyonu,
- Mitokondriyal DNA replikasyonu,
- Mitokondriyal proteinlerin sentezi, ile ilgili enzimler

Mitokondriyal DNA (mtDNA)

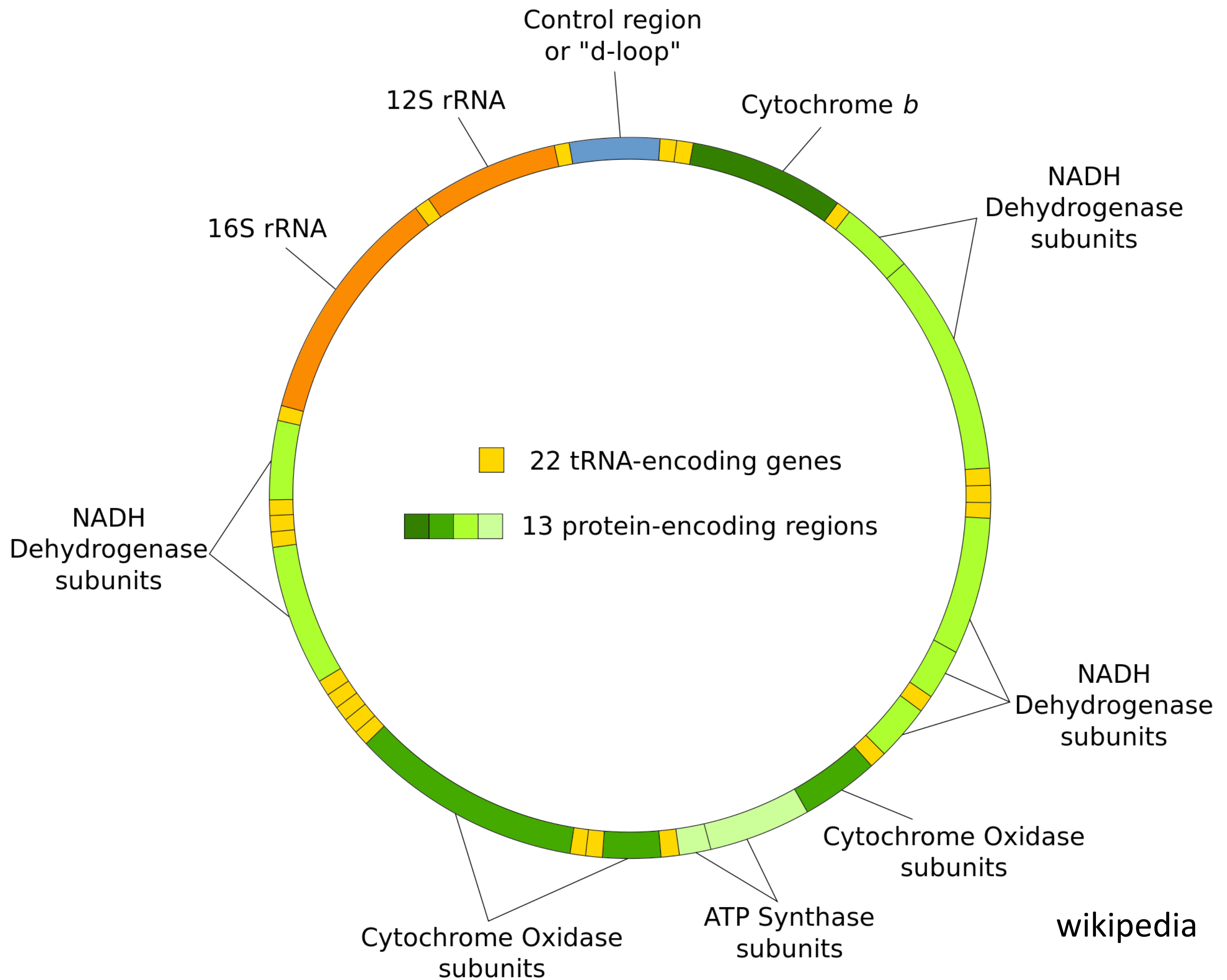


- Mitokondride DNA bulunduğu ilk kez **Chevremeont** ve ark. tarafından 1956-1957'de bildirildi
- 1981'de insan mitokondriyal DNA'sının dizi analizi
- 1988'de mitokondriyal defekte bağlı gelişen ilk mitokondriyal hastalık tanımlandı



Mitokondriyal DNA (mtDNA)

- Nukleer DNA gibi çift sarmal yapıdadır
- Çember biçiminde ve birkaç kez bükülmüş olarak görülür
- Her mitokondri matriksinde yaklaşık 2-10 adet mtDNA yer alır.
- Ortalama molekül ağırlığı 10^6 , boyutu 16.5 kbyte
- İnsan mtDNA'sı solunum zincirindeki proteinlerden sadece 13'ünü kodlar, diğer 1500 protein nukleer DNA tarafından kodlanır.
- Guanin sitozin bazları nukleer DNA'dan daha fazla
- Genetik kodu universal nukleer DNA'nınkinden farklı


Control region
or "d-loop"
12S rRNA
Cytochrome b
NADH
Dehydrogenase
subunits
16S rRNA
22 tRNA-encoding genes
13 protein-encoding regions
NADH
Dehydrogenase
subunits
NADH
Dehydrogenase
subunits
Cytochrome Oxidase
subunits
ATP Synthase
subunits
Cytochrome Oxidase
subunits
wikipedia

Mitokondriyal DNA (Havva Geni)

- Genlerimizin yarısını annemizden yarısını da babamızdan aldığımız tamamıyla doğru değildir. DNA'mızın küçücük bir kısmı, sadece anne tarafından iner. Buna mitokondriyal DNA denir. Çünkü bu, mitokondri adı verilen küçük tüp şeklindeki paketlerin içinde tek bir dairesel şerit halinde bulunur.
- Bazı moleküler biyologlar, ölçülemeyecek kadar uzun süre önce, mitokondrilerin kendi DNA'larını içeren yaşayan organizmalar olduklarını ve enerji üretmenin sırrına sahip olduklarını söylüyor. Bunlar tek hücre çekirdekli organizmaları istila ettiler ve o zamandan beri orada kaldılar ve maya gibi ortadan ikiye bölündüler.
- Erkekler, her ne kadar annelerinin mitokondriyal DNA'larını alıp kullansalar da, bunları çocuklarına geçiremezler. Spermin vajinadan yumurtaya uzun yolculuğunu gerçekleştiren kendi mitokondrisi vardır, ama yumurtaya girişte, eril mitokondri bozulur ve ölür. Bu bir erkeğin silahlarını kapıda bırakmak zorunda kalması gibidir.

Oppenheimer, S. (2011) http://www.evrimteorisi.org/index.php?option=com_content&view=article&id=227:mitokondriyal-dna-havva-geni&catid=35:insanin-evrimi&Itemid=159. Erişim 6 Ekim 2015

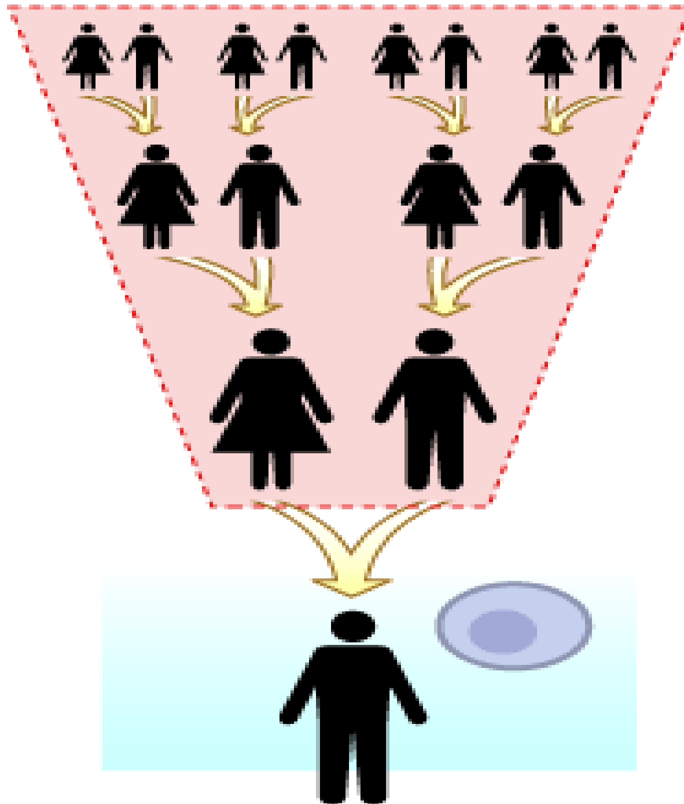
Mitokondriyal kalıtım

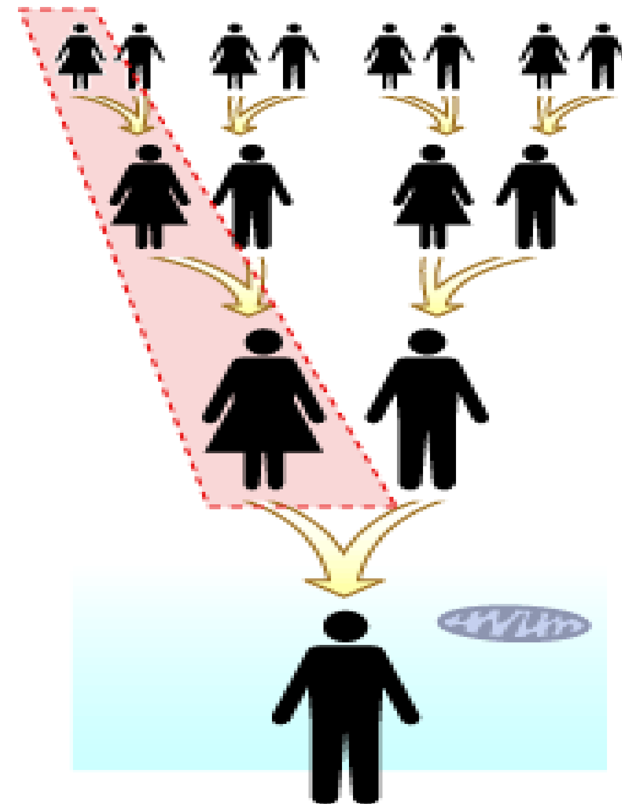
- MtDNA sadece anneden geçer (Havva geni).
- Her mitokondri bir sürü mtDNA kopyası içerir. Hücre bölünmesi sırasında bu mtDNA kopyaları 2 yeni mitokondri arasında gelişigüzel dağılır. Az sayıda kopyada defekt varsa bölünme sonucunda defekt içeren mtDNA sayısı azalır. Hastalık ancak defektli DNA sayısı bir "eşik değer"i geçince ortaya çıkar.



www.galeri.uludagsozluk.com

Mitokondriyal kalıtım





http://www.evrimteorisi.org/index.php?option=com_content&view=article&id=227:mitokondriyal-dna-havva-geni&catid=35:insanin-evrimi&Itemid=159

Mitokondriyal hastalıklar
Nedenleri

- Mitokondri fonksiyonundaki bozukluklukluk
- MtDNA’daki mutasyonlar
- Nukleer DNA’da mitokondri proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar
- İlaçlar (örn. Kanser tedavisinde kullanılan doxorubicin mtDNA hasarı yapabilir)
- İnfeksiyonlar

Mitokondriyal hastalıklar
Belirtileri

- Büyüme bozukluğu
- Kas koordinasyonunda azalma
- Kas zayıflığı (miyopati; myo-: kas; patho-: hastalık)
- Görme, duyma bozukluğu
- Öğrenme bozukluğu
- Kalp, karaciğer, böbrek, gastro-intestinal, solunum yolları bozuklukları
- Nörolojik bozukluklar ve demans
- Nöro-müsküler belirtiler (semptom): **mitokondriyal miyopati**

Başlıca mitokondriyal hastalıklar

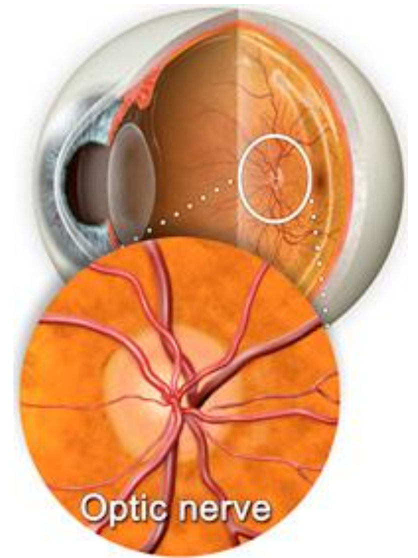
- **LHON** (Leber'in herediter optik nöropatisi)
- **Leigh sendromu** (subakut nekrotizan ensefalopati)
- **MERRF** (Miyoklonik Epilepsi ve Mitokondriyal Miyopati-Myoclonic Epilepsy and Ragged-Red Fiber)
- **MELAS** (Mitochondrial Encephalomyopathy Lactic Acidosis and Strokelike Episodes- Mitokondriyal Ensefalomiyopati, laktik asidoz sendromu)
- **MMC** (Miyopati ve kardiyomiyopati sendromu)
- **KSS** (Kearns-Sayre Sendromu)
- **Oküler miyopati ve Pearson sendromu**

LHON (Leber'in Herediter Optik Nöropatisi) sendromu

- Mitokondriyal genomdaki bir bozukluğa bağlı olduğu gösterilen **ilk hastalık** (1988)
- NADH-Q oksidoredüktazı kodlayan gendeki tek bir baz mutasyonu
- Sitokrom b'yi kodlayan gendeki tek bir baz mutasyonu
- **Solunum zinciri bozulur, yeterince ATP oluşamaz ve optik sinirlerde meydana gelen hasar erken yaşlarda görme kaybına yol açar.**



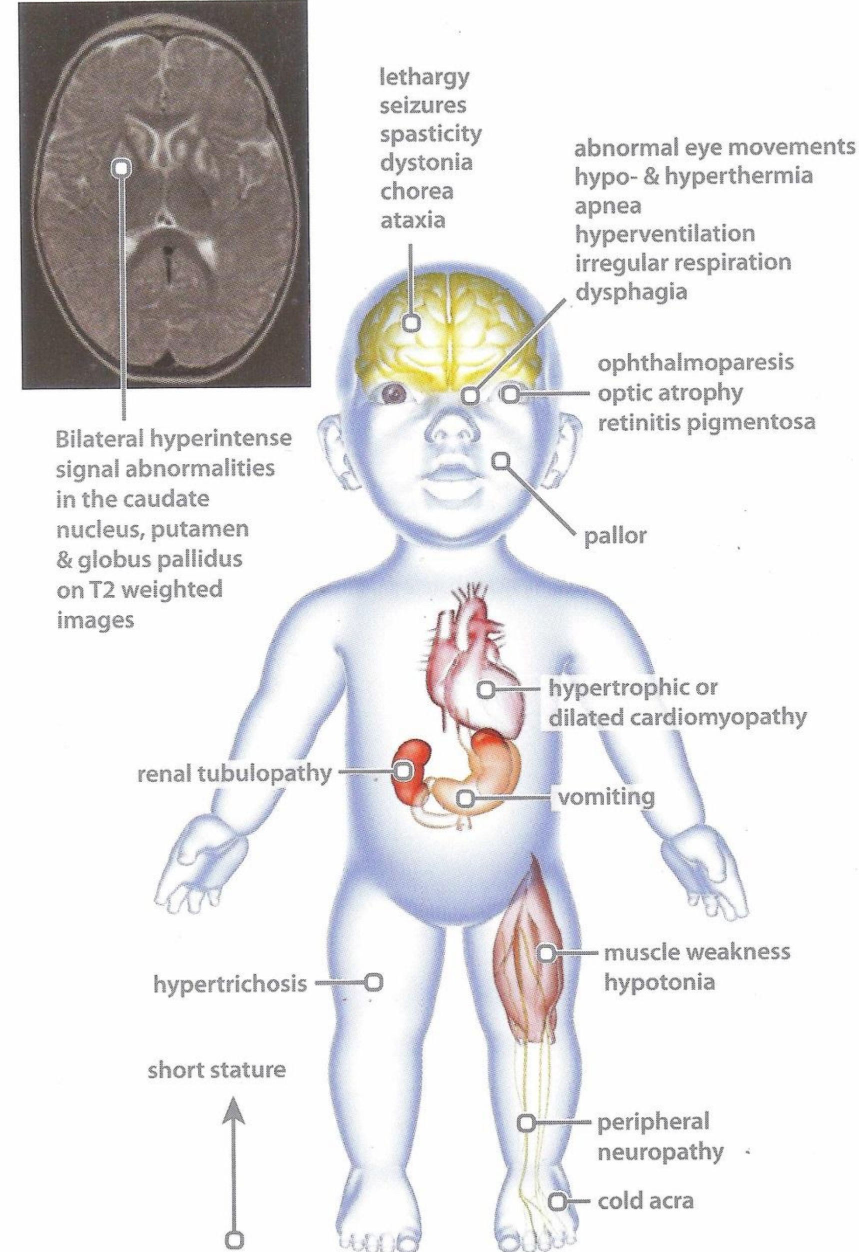




Leigh sendromu
(Subacute Necrotizing Encephalomyelopathy)

Solunum zinciri enzimlerinden **Kompleks I, II ve IV'de oluşan bozuluklar sonucu**

- Kas zayıflığı
- Ataksi
- Solunum güçlüğü



Mitokondri ve kanser

- Kanser hücrelerinde çeşitli metabolik faaliyetlerde değişiklikler görülmektedir
- Kanser hücrelerinin mitokondrileri normal hücrelerin mitokondrileri ile boyut, içerik ve konum açısından farklılık gösterir.
- Elde edilen verilere göre kanser hücrelerinde mtDNA'da mutasyon birikimi çekirdek DNA'sına göre 10 kat daha fazladır.

Mitokondri ve kanser

- Mitokondri ve kanser ilişkisi üzerine yapılan, sayısı giderek artan araştırmaların sonuçlarından faydalanılarak mitokondri mutasyonlarının, kanser tanısı ve takibinde kullanılabilmesi için yeni moleküler yöntemler geliştirilmektedir.
- mtDNA moleküler kanser biyomarkeri olarak gelecek vaadetmektedir.

Irmak Erdemir, Ece Ermin, Esra Öner, Necati Yağız Yeşilova. Mitokondriyal DNA Mutasyonları ve Kanser
http://tip.baskent.edu.tr/egitim/mezuniyetoncesi/calismagrp/ogrsmpzsnm15/15.P3.pdf
Orhan Canbolat. Mitokondri ve Kanser.
www.profdrorhancanbolat.org/.../Mitokondri/Mitokondri_ve_Kanser.ppt

Mitokondri ve yaşlanma

- Yaşlanma süreci içinde mitokondri DNA'sında meydana gelen mutasyonlara bağlı olarak, oksidatif fosforilasyon sistemiyle enerji üretiminin verimliliği düşer
- Geç başlangıçlı nörodejeneratif hastlaıklar olan Parkinson ve Alzheimer hastalıklarında solunum zincirinde disfonksiyon vardır
- Bu hastalıklarda mitokondriyal DNA mutasyonları gösterilmiştir

Necdet Kayıllıoğlu. Mitokondri. http://slideplayer.biz.tr/slide/2588246/



Bitkilerde fotosentetik fosforilasyon



Kimyasal bağ enerjisi

Karbohidrat, lipid, protein

(Besin maddeleri)





İnsan organizmasında

Biolojik oksidasyon (Katabolizma)

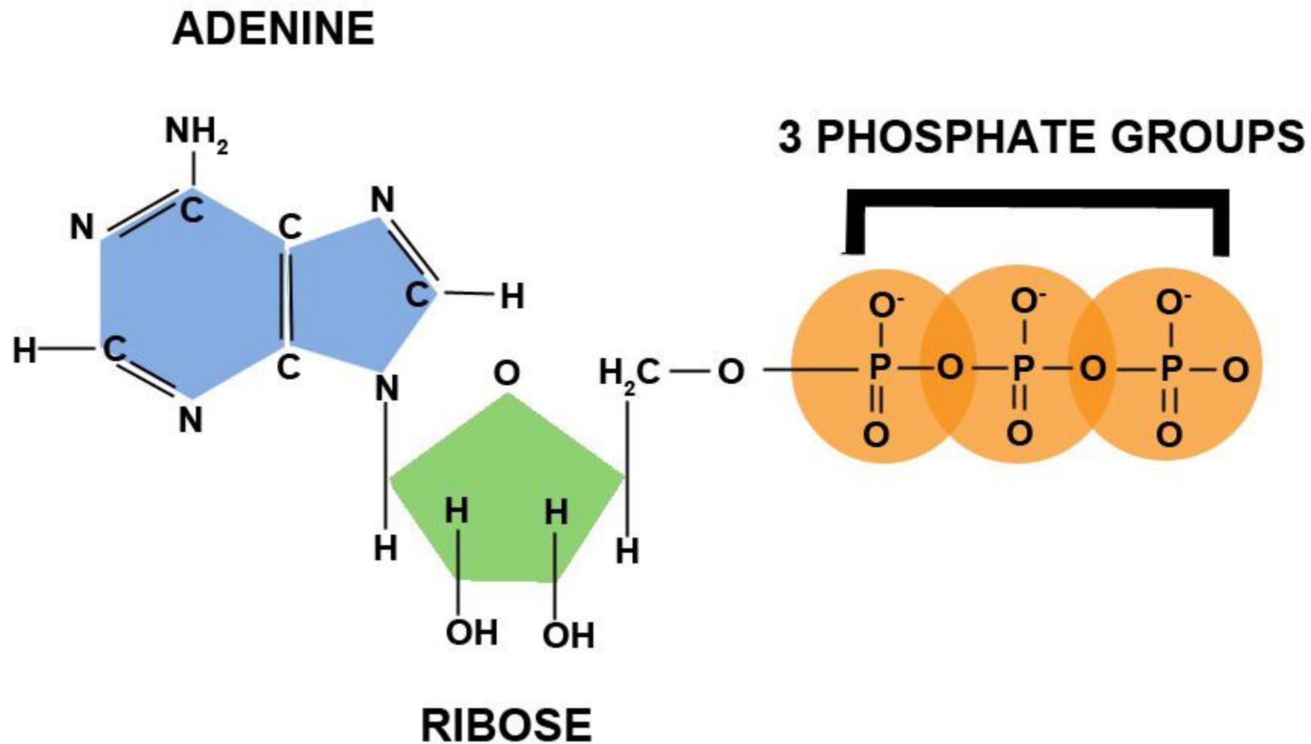


Enerji

ADP + Pi  **ATP**

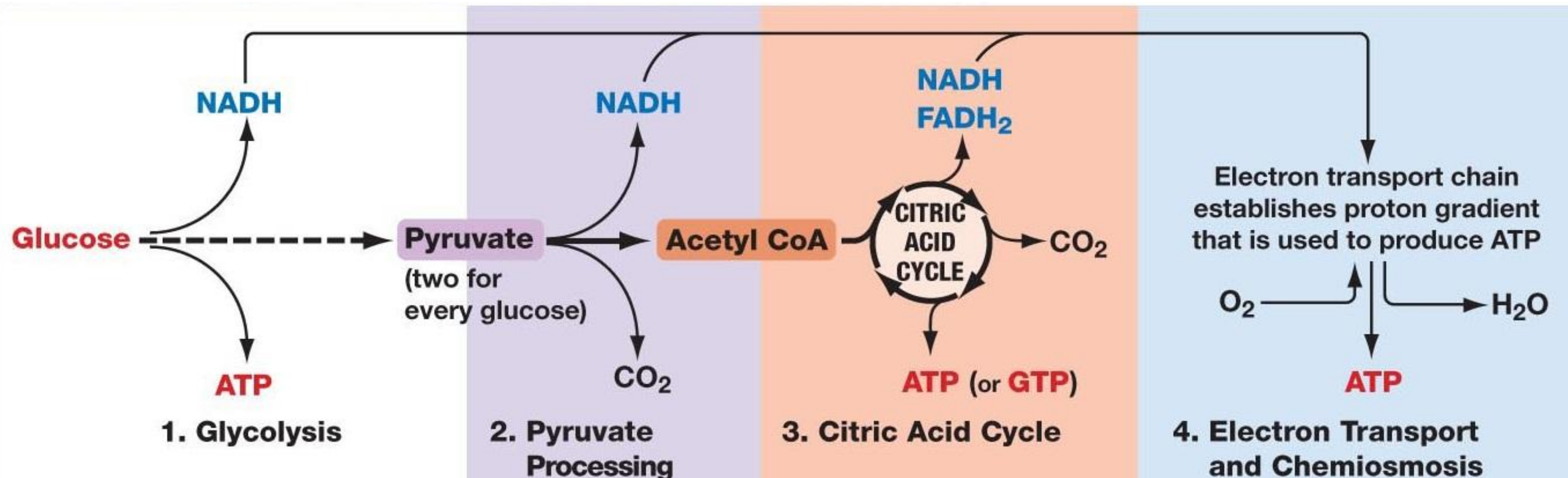
ADENOZİN TRİFOSFAT
ATP

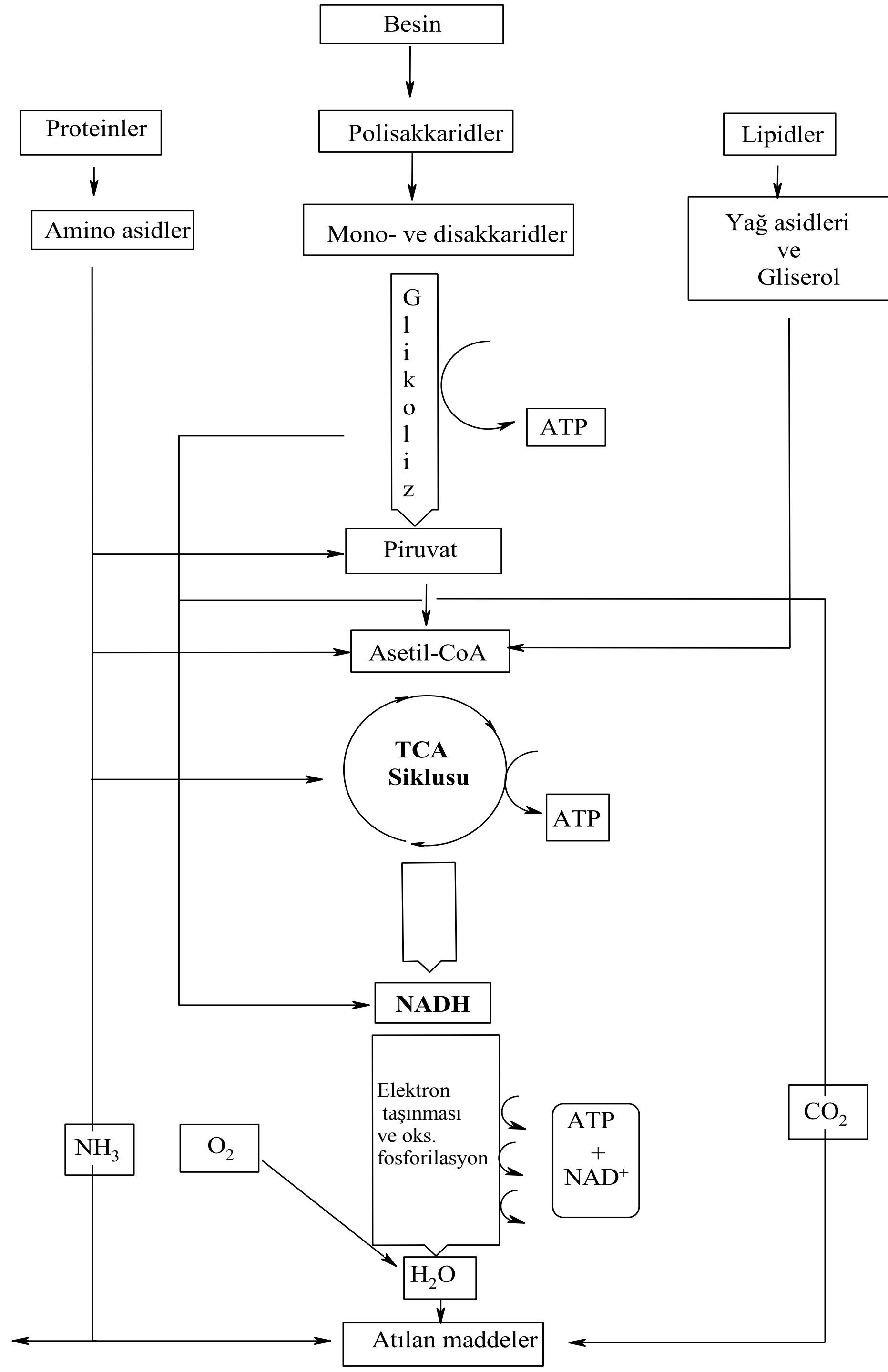
- Adenin – riboz – fosfat ~ fosfat ~ fosfat



Besin maddelerinin oksidasyonu ile enerji oluşumu

1. Besinlerde bulunan büyük moleküller daha küçük moleküllere parçalanır. *Ör; proteinler amino aside, polisakkaridler glukoza, yağlar gliserol ve yağ asidlerine*
2. Glukoz, yağ asidleri ve amino asidlerin çoğu asetil-KoA'nın asetil birimine dönüşür.
3. TCA siklusu ve oksidatif fosforilasyon. *Asetil birimi tamamen oksidasyona uğrar ve önemli miktarda ATP oluşur.*





Besin
Proteinler
Polisakkaridler
Lipidler
Amino asidler
Mono- ve disakkaridler
Yağ asidleri
ve
Gliserol
Glikoliz
ATP
Piruvat
Asetil-CoA
TCA
Siklusu
ATP
NADH
Elektron
taşınması
ve oks.
fosforilasyon
ATP
+
NAD^+
CO_2
NH_3
O_2
H_2O
Atılan maddeler

Oksidatif fosforilasyonda NADH ve $FADH_2$'den gelen elektronlar ile O_2'nin H_2O'ya indirgenmesi gerçekleşir.

Elektronların enzimlerin kofaktörleri olan NADH ve $FADH_2$' den O_2'ne taşınması sırasında oluşan proton gradyanının kullanılması ile ATP sentezlenmesine **oksidatif fosforilasyon** denir.

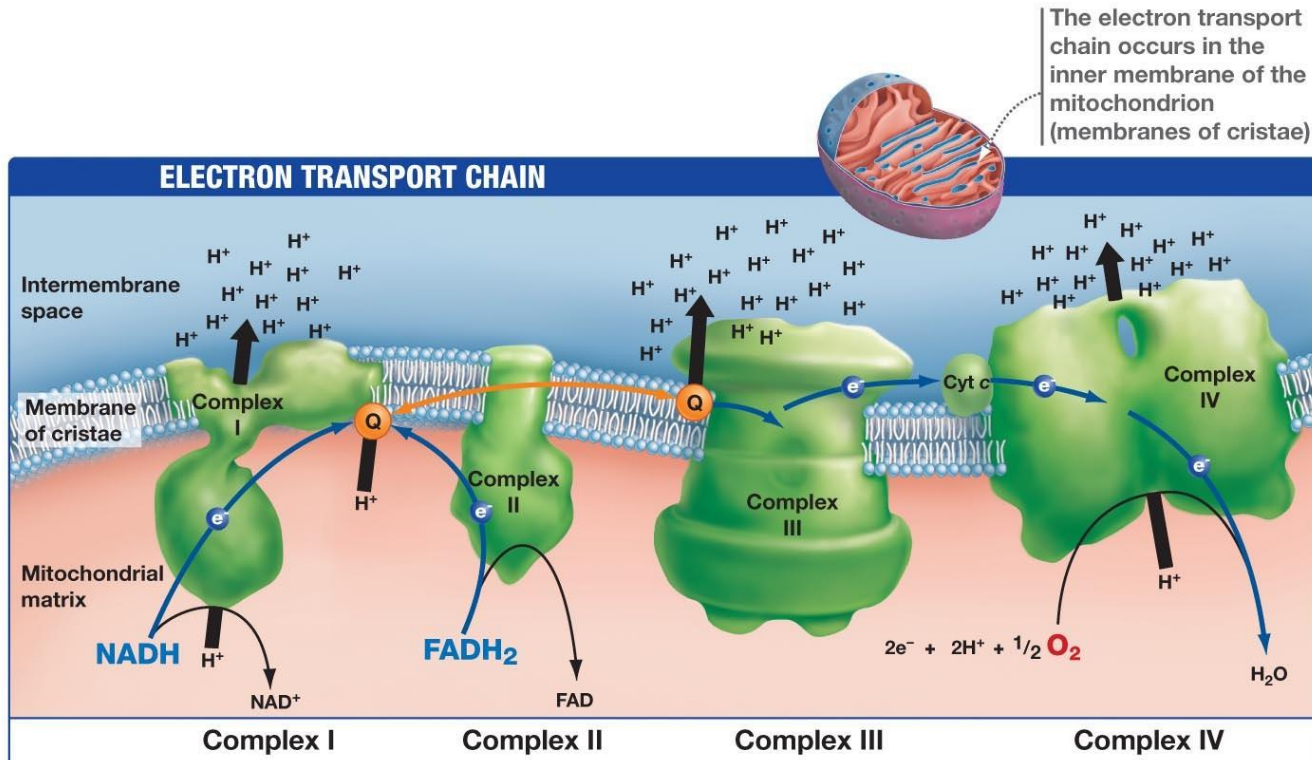
- İnsan organizmasında, organik moleküllerin oksidasyonlarının en son basamağı **solunum zincirinde** cereyan eder ve bu sırada açığa çıkan enerji ile ATP sentez edilir. Buna **oksidatif fosforilasyon** adı verilir.
- Böylece enerji ATP şekline değiştirilmiş olur.



$$\mathbf{ADP + P_i \rightarrow ATP}$$

Solunum zinciri=Elektron taşınma zinciri (ETS)

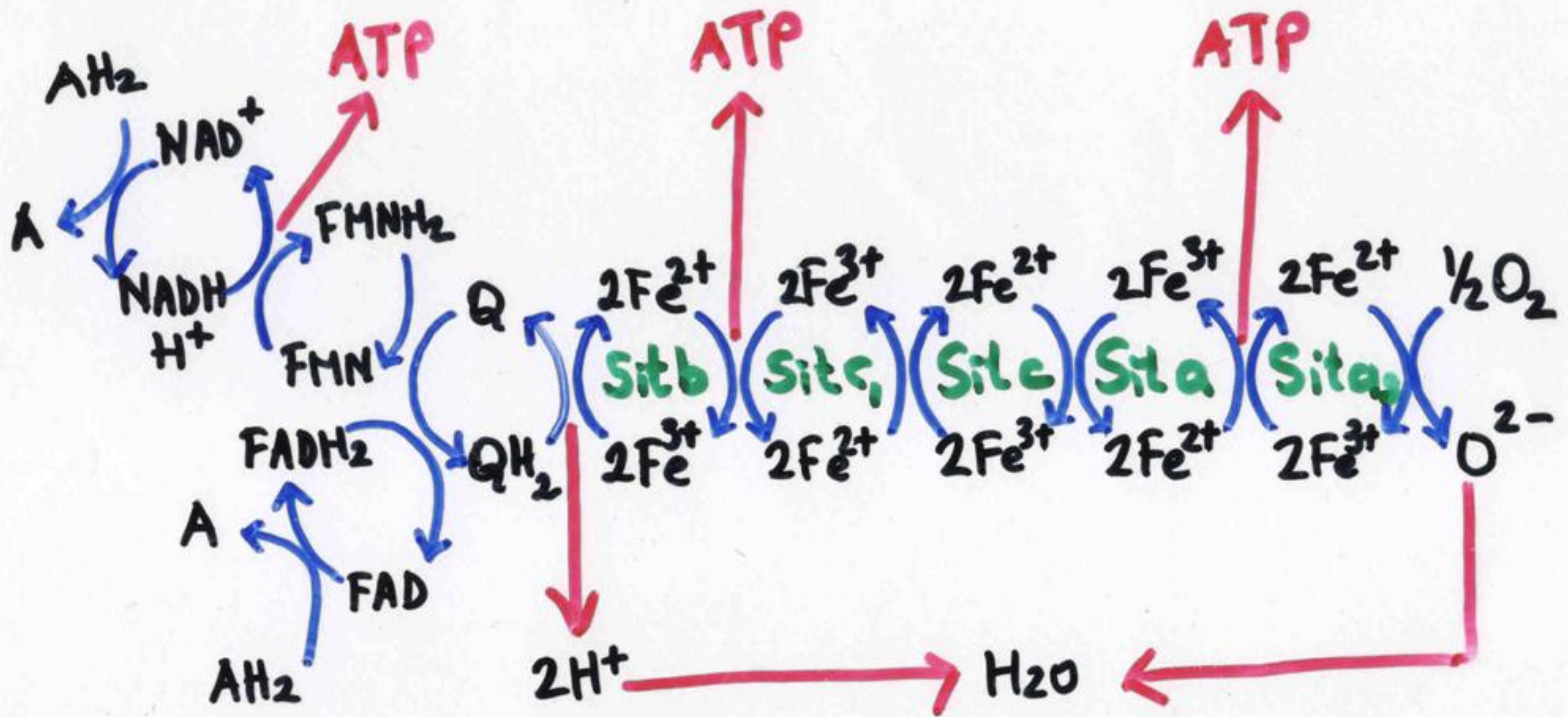
Oksidatif fosforilasyon, ***mitokondrinin iç zarında yerleşmiş olan solunum elemanları üzerinde*** gerçekleşir ve bu sisteme **solunum zinciri** denir.



Solunum zinciri=Elektron taşınma zinciri (ETS)

Bir organik molekülden ayrılan proton ve elektronların hava oksijeni ile su teşkil etmeleri sırasında yer alan enzimlerin oluşturduğu bir sistemdir.

- Her safhada $2H^+$ ve 2 e^- (=2 hidrojen atomu) organik molekülden ayrılır ve diğer bir hidrojen alıcıya aktarılır.
- **En son hidrojen alıcı oksijendir.**
- $2H^+ + 2e^- + ½ O_2 \longrightarrow H_2O$



ATP
ATP
ATP
AH_2
NAD^+
A
NADH
H^+
$FMNH_2$
FMN
Q
QH_2
$2Fe^{2+}$
$2Fe^{3+}$
$2Fe^{2+}$
$2Fe^{3+}$
$2Fe^{2+}$
$½O_2$
Sitb
Sitc1
Sitc
Sita
Sita3
$2Fe^{3+}$
$2Fe^{2+}$
$2Fe^{3+}$
$2Fe^{2+}$
$2Fe^{3+}$
O^{2-}
$FADH_2$
A
FAD
AH_2
$2H^+$
H_2O

Solunum zinciri enzimleri

1-Oksido-redüksiyon enzimleri:

- Enzimlerin kofaktörü (protein olmayan ve reaksiyonu belirleyen kısmı) nukleotid yapısındadır.
- Nikotinamid adenin dinukleotid (NAD^+)
- Flavin mononukleotid (FMN)
- Flavin adenin dinukleotid (FAD)

Solunum zinciri enzimleri

NAD ve flavoproteinler (FAD ve FMN) dışında ETS'de 3 tip elektron taşıyıcısı molekül fonksiyon yapar

2-Fe-S kümeleri (Fe-sülfür proteinleri), (hem olmayan prostetik grup)

3-Koenzim Q (KoQ, Q, ubikinon)

4-Sitokromlar (Kofaktörü: demir-porfirin halkası)

Sit b, sit c_1, sitc, sit a-a_3 (sitokrom oksidaz)

Burada demir iyonu sadece elektronları taşır

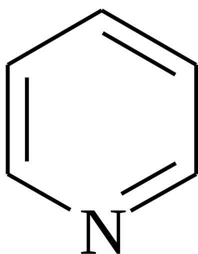
NAD^+ ve FAD; güçlü elektron tutucuları

Oksidasyon reaksiyonları sonucu açığa çıkan elektronlar solunum zincirine girmeden önce

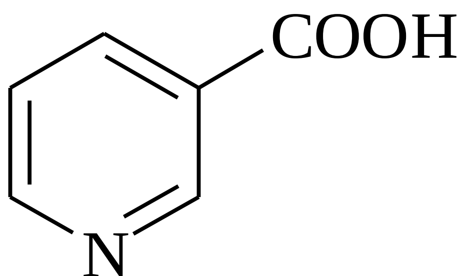
- **Nikotinamid adenin dinükleotid ($NAD^{+)}$**
- **Flavin adenin dinükleotid (FAD)**

tarafından tutulur.

- NADH ve $FADH_2$ yüksek transfer potansiyeline sahip bir çift elektron taşırlar. Enerji bakımından zengin moleküllerdir.
- NAD^+ ve FAD ***dehidrojenaz enzimlerinin kofaktörleridir.***

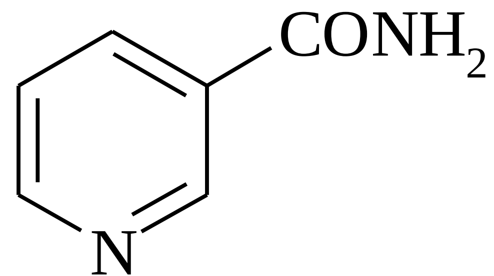


Piridin



Nikotinik asid

(Niasin)



Nikotinamid

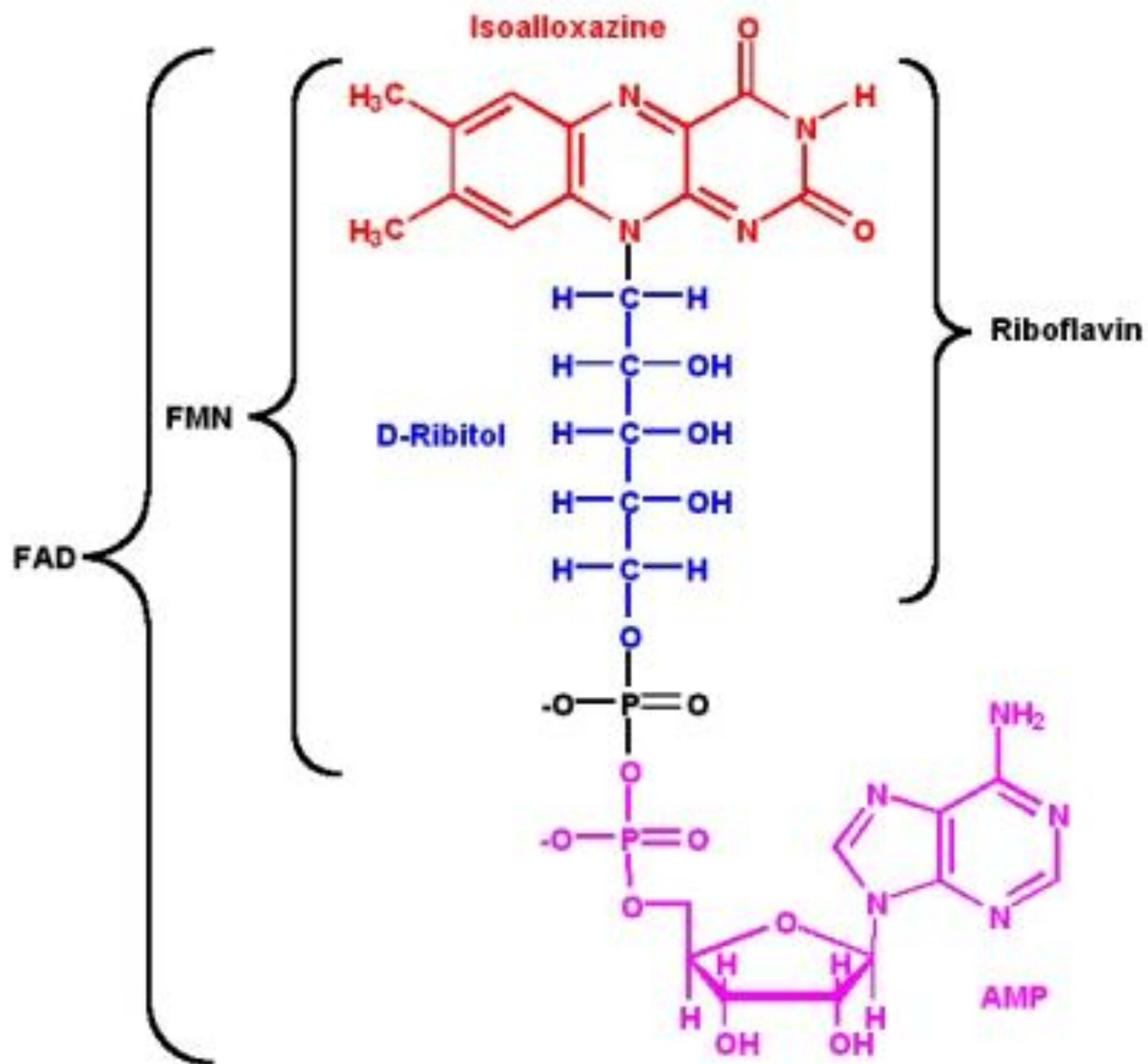
(Niasinamid)

Nikotinamid Adenin Dinükleotid (NAD$^+$)

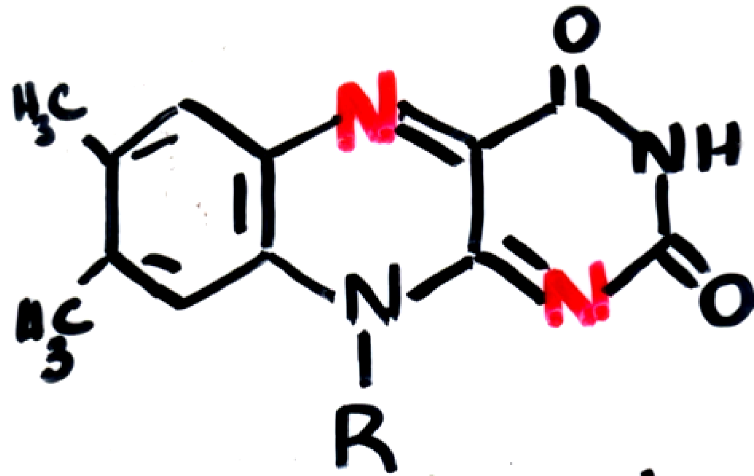
- Niasinden *(vitamin B_3)* sentezlenen bir H^+ taşıyıcısıdır.
- NAD$^+$ molekülünde elektron taşınmasından sorumlu bölüm ***nikotinamid*** kısmıdır.
- NAD$^+$, bir substrattan bir H^+ alarak indirgenmiş şekli olan NADH'a dönüşür. Diğer proton ise ortama serbest bırakılır.
- $AH_2 + NAD^+ \longrightarrow NADH + H^+ + A$

Flavin Mononukleotid (FMN) ve Flavin Adenin Dinükleotid (FAD)

- Riboflavinden *(vitamin B_2)* sentezlenen bir H^+ taşıyıcısıdır.
- FMN ve FAD moleküllerinde, elektron taşınmasından sorumlu kısım *izoalloksazin halkasıdır*. Bu halka 2 elektron ve 2 proton taşır ve $FMNH_2$ veya $FADH_2$ oluşur.

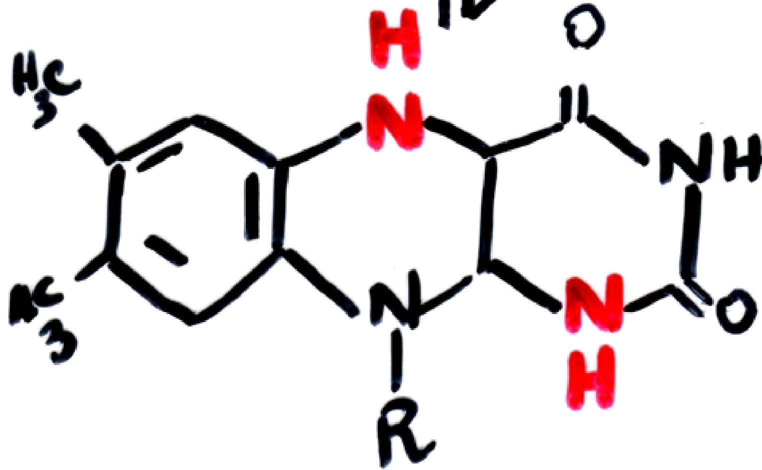


Isoalloxazine
Riboflavin
FMN
FAD
D-Ribitol
AMP



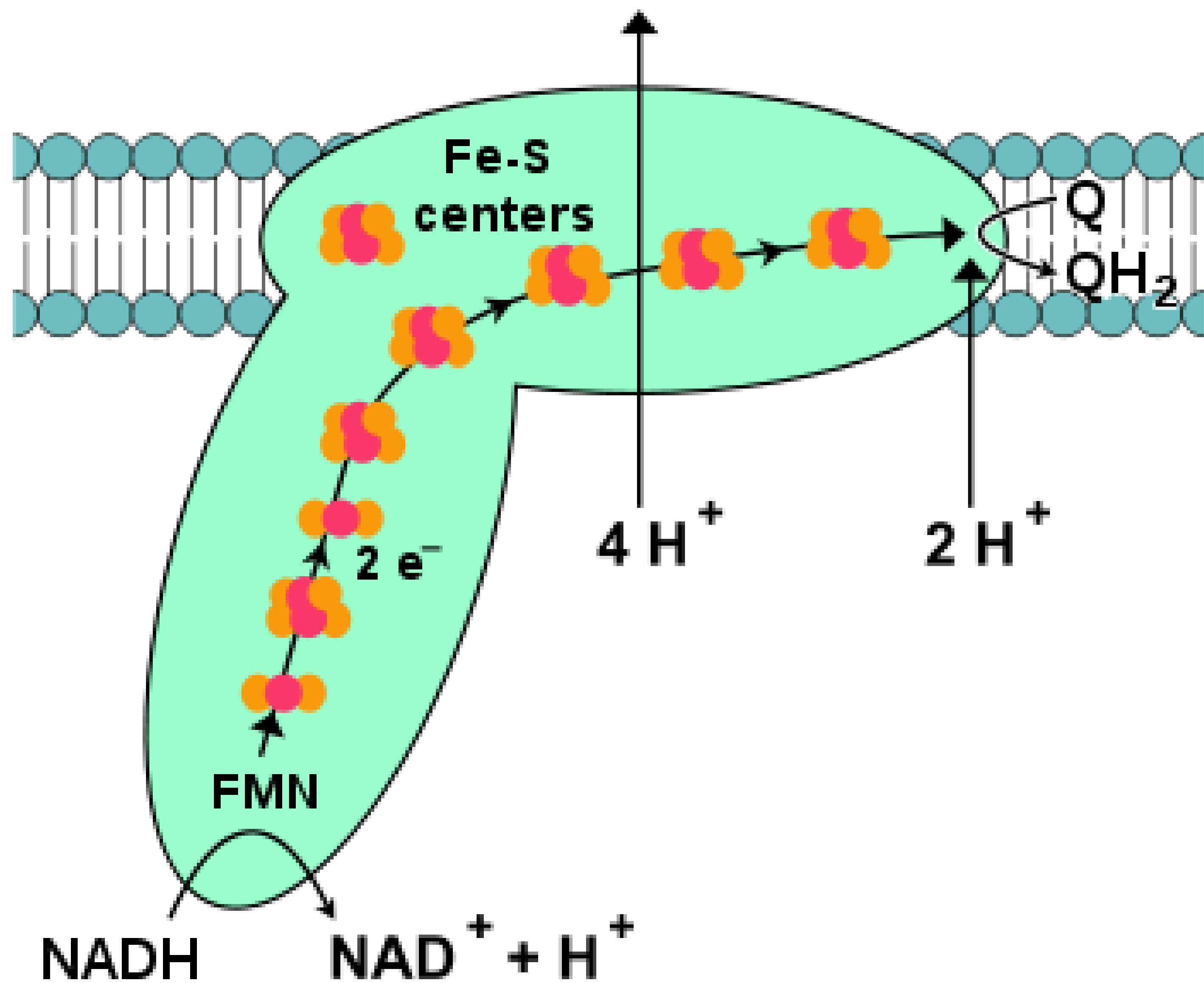
FMN veya FAD (yükseltgenmiş şekil)





$FMNH_2$ veya $FADH_2$ (indirgenmiş şekil)

- NADH-Q oksidoredüktaz (=NADH dehidrojenaz) enziminin kofaktörü FMN’dir.
- Ayrıca dimerik (iki altbirimli) ve tetramerik (dört altbirimli) demir sülfür (Fe-S) kümeleri de içerir.
- NADH’tan gelen proton ve elektronlar solunum zincirine *NADH dehidrojenaz* enzimi ile aktarılır.
- Proton ve elektronlar önce FMN’ye aktarılır, $FMNH_2$ oluşur;
- Sonra Fe-S kümeleri üzerinden Q’ya aktarılırlar.


Fe-S
centers
Q
QH2
2 e⁻
4 H+
2 H+
FMN
NADH
NAD+ + H+

NAD$^+$'li enzimler hidrojenleri FMN'ye aktarırlar.



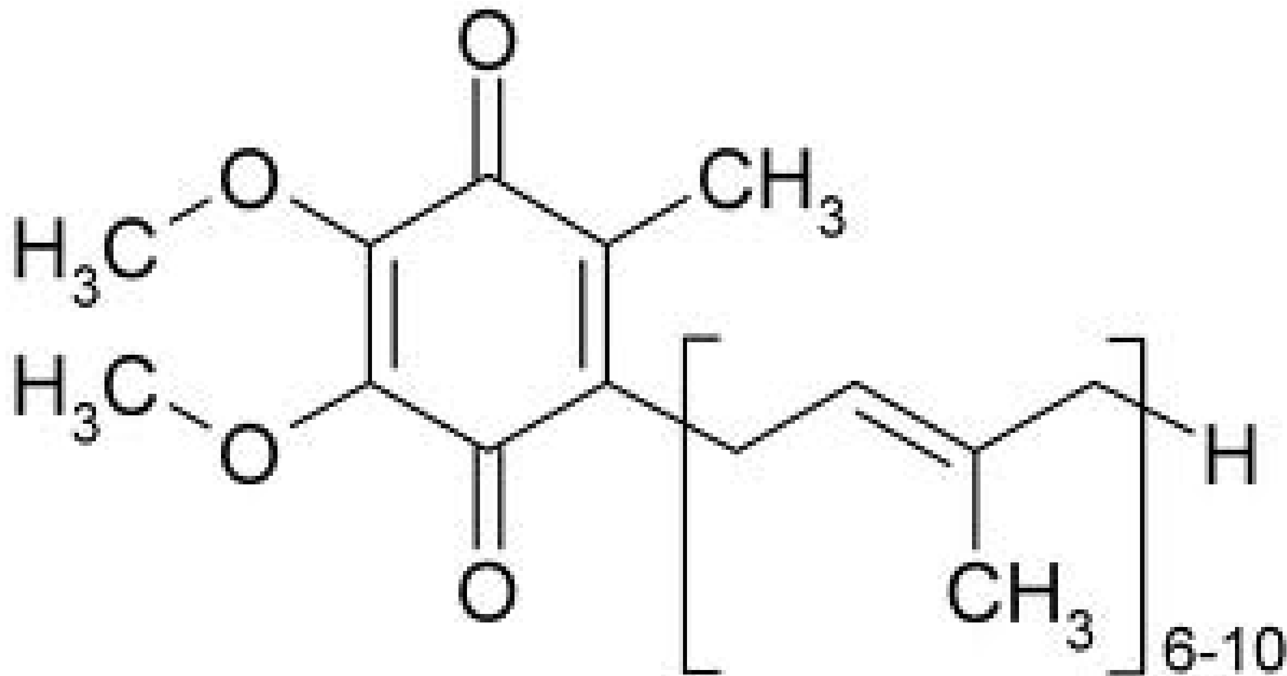
FAD'li enzimler hidrojenleri NAD$^+$'den almazlar, doğrudan hidrojen vericiden alırlar.



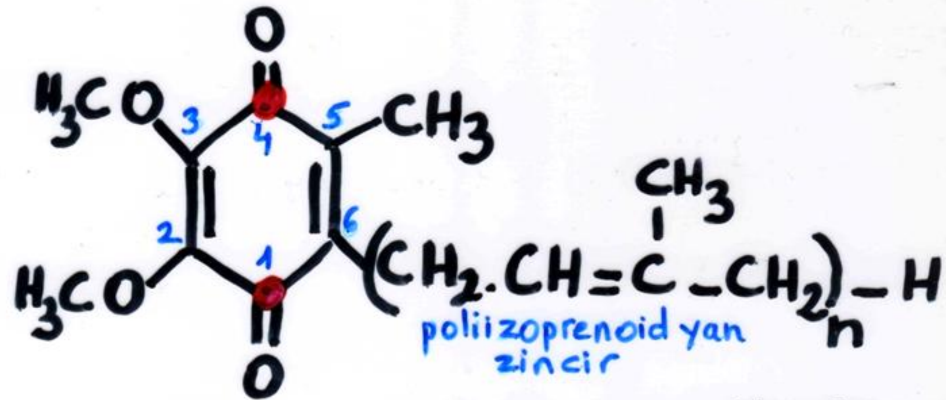
Koenzim Q

2,3-dimetoksi-5-metilbenzokinon halkasının 6 numaralı C atomunda bir poliizoprenoid yan zincir içerir.

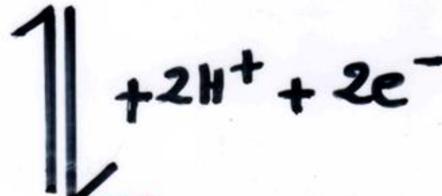


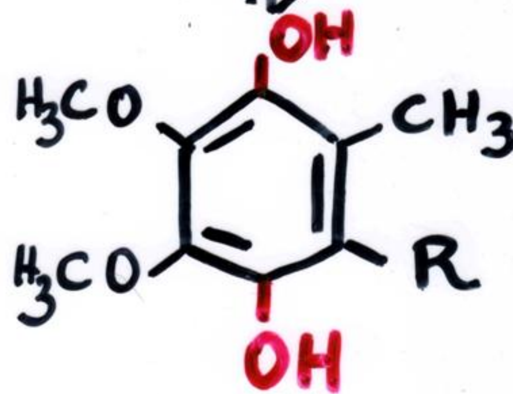


Kinonlu enzimler

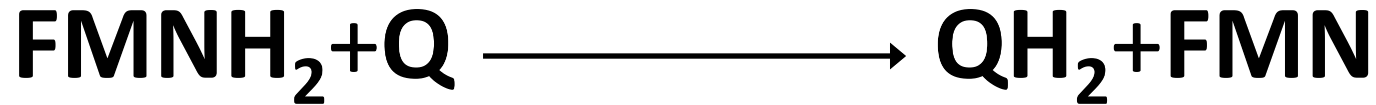


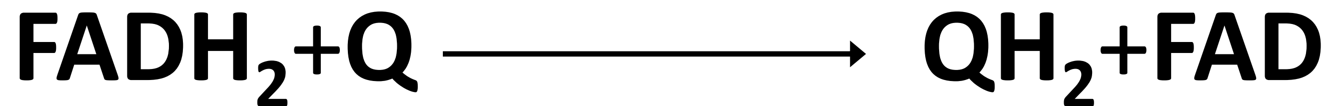
Koenzim Q (yükseltgenmiş şekil)





indirgenmiş şekil (QH_2)





Kinonlu enzimler sadece elektronları sitokrom sistemine aktarır. Protonlar ortamda kalır.

Sitokrom sistemi

Kofaktörü demir-porfirin grubu

Bazılarınınki demir veya bakır iyonudur.

Bazılarında ise demir ve bakır iyonları kofaktör olarak birlikte bulunur.

Fe^{+3} ve Cu^{+2} elektron alıcısı

Fe^{+2} ve Cu^{+1} elektron vericisi

Sitokromlar

- Prostetik grup olarak **hem** içeren bir elektron transfer proteinidir.

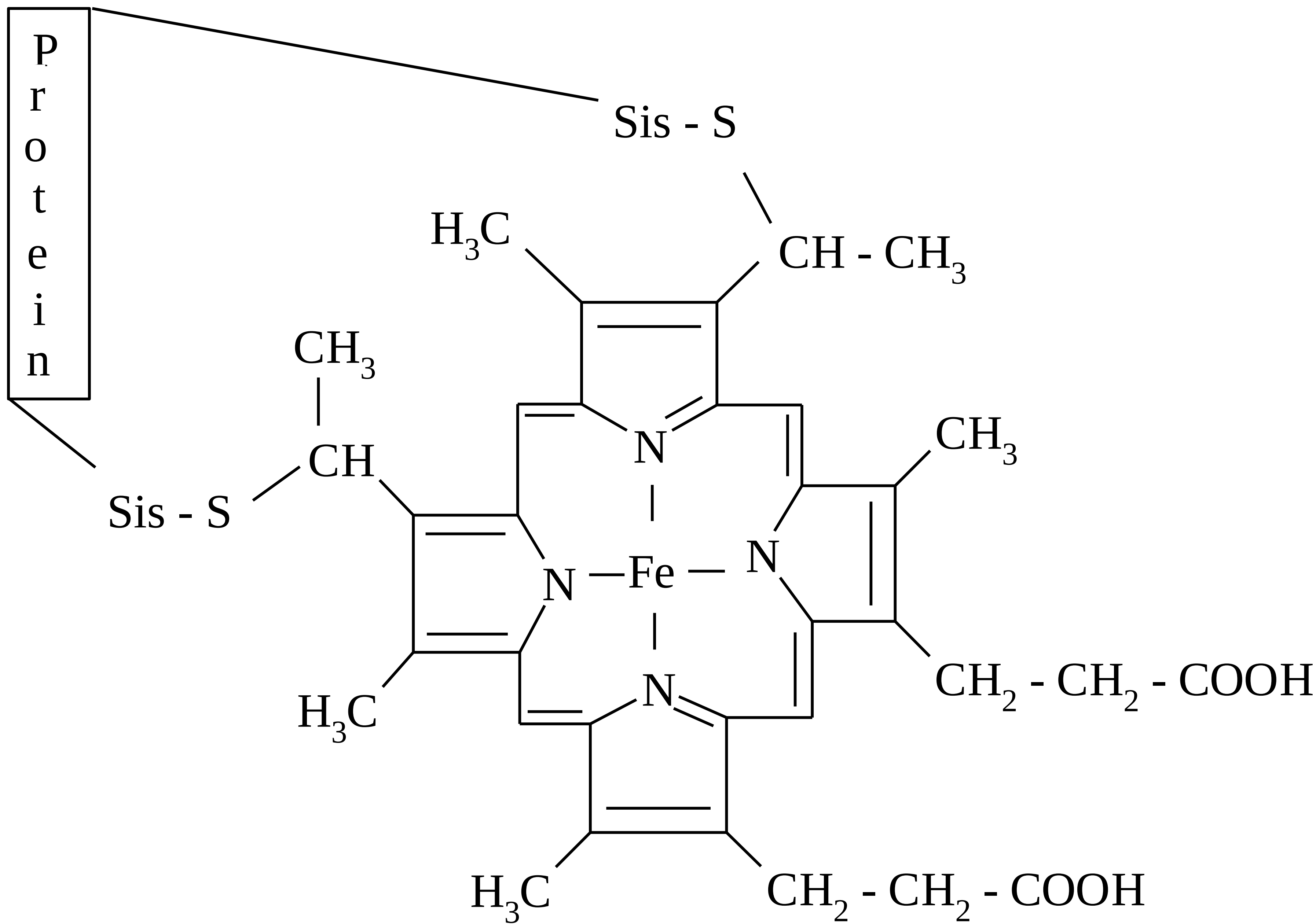
- Elektron taşıyıcısı hem'in merkezindeki **Fe atomudur**.

- Sitokromun hem demiri 2^+ ve 3^+ şekilleri arasında değişerek elektron transferini sağlar (**$Fe^{3+}_{okside} + e^- \rightleftarrows Fe^{2+}_{redükte}$**).

- Hem grupları, *apoprotein yapıları ve optik dansitelerindeki farklılıklara göre* **a, b ve c** şeklinde sınıflandırılır.

- Sitokrom **b, c_1, a ve a_3** membranın integral proteinleri olduğu halde **sitokrom c** membranın periferik proteinidir.

- Her bir sitokrom farklı bir indirgeme potansiyeline veya farklı bir elektron kabul etme yeteneğine sahiptir.


Protein
Sis - S
H3C
CH - CH3
CH3
CH
Sis - S
N
N
Fe
N
N
CH3
H3C
CH2 - CH2 - COOH
H3C
CH2 - CH2 - COOH

Sitokrom c



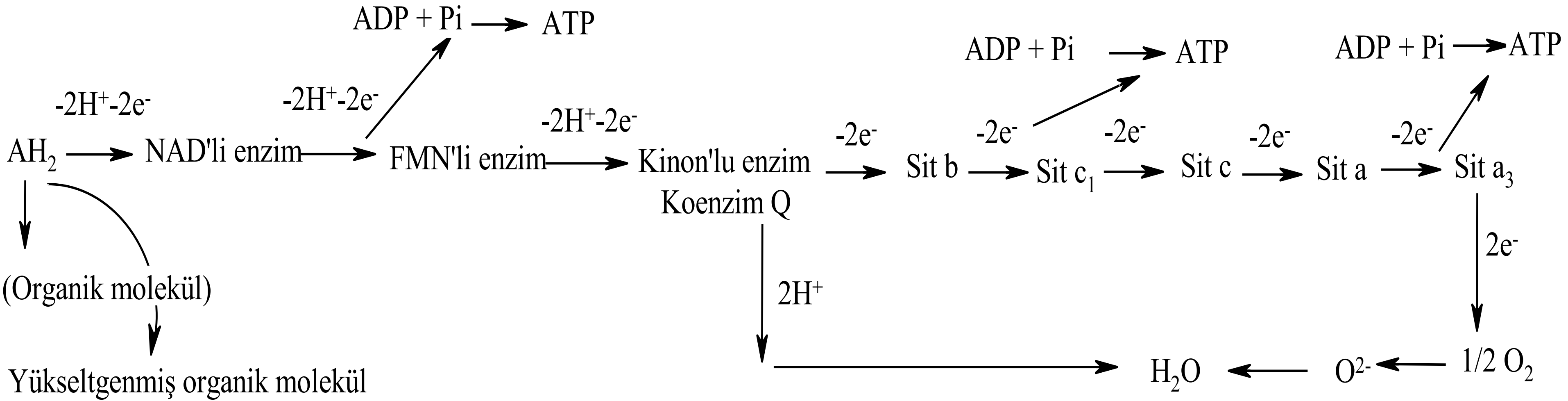
sitokrom oksidaz



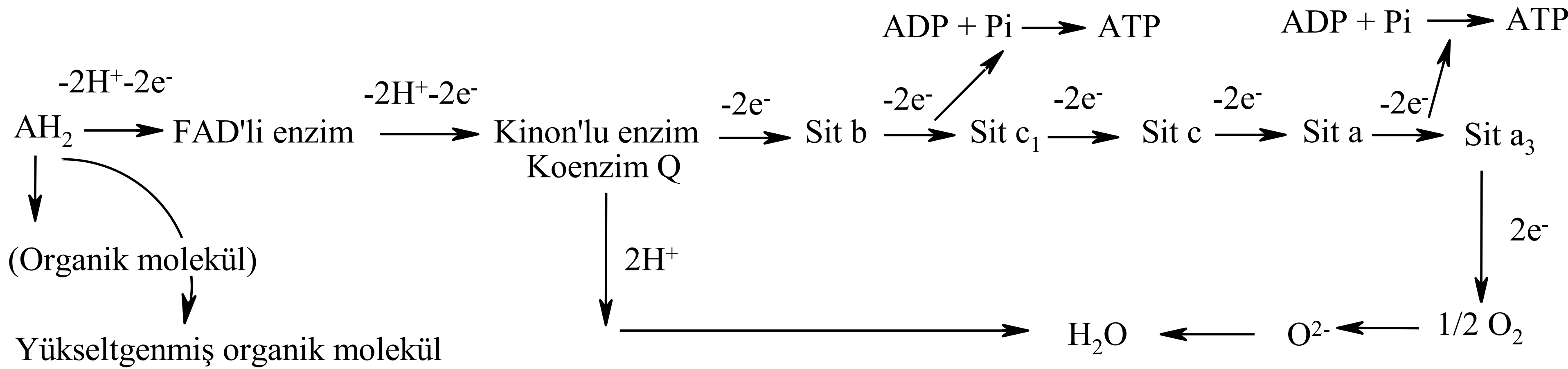
- *Sitokrom oksidaz*'lar elektronları oksijene aktarırlar.

- Solunum zincirinin sonunda sitokromlar tarafından aktarılan elektronlarla ½ mol oksijen indirgenir ve ortamdaki protonla birleşerek su meydana getirir.

Organik molekülden alınan hidrojen atomlarının solunum zincirine NAD'li enzimle aktarılması



Organik molekülden alınan hidrojen atomlarının solunum zincirine FAD'li enzimle aktarılması



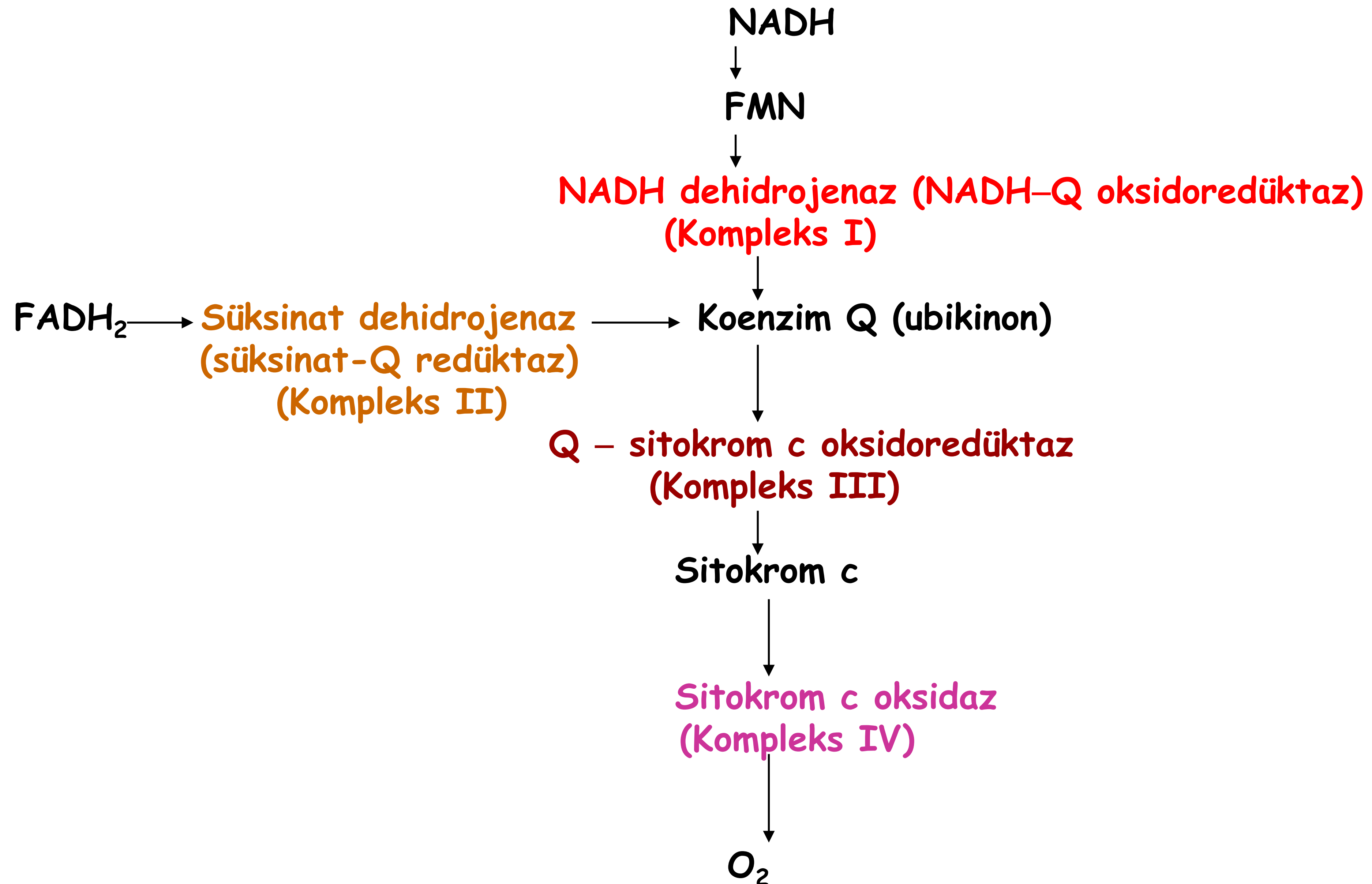
Solunum Zinciri Kompleksleri

Solunum zinciri, ***2 mobil elektron taşıyıcısı ile bağlanmış 4 enzim kompleksi*** içermektedir. Bunlardan üçü (*Kompleks I, III, IV*) proton pompası görevi yapar*.

İç mitokondri membranı deterjanlar ile muamele edildiklerinde dört faklı elektron taşıma sistemi kompleksi elde edilir.

- NADH-Q oksidoredüktaz (NADH dehidrojenaz) (Kompleks I)*
- Süksinat-Q redüktaz (Kompleks II)
- Q-sitokrom c oksidoredüktaz (Kompleks III)*
- Sitokrom c oksidaz (Kompleks IV)*

Solunum zinciri 4 enzim kompleksi içerir





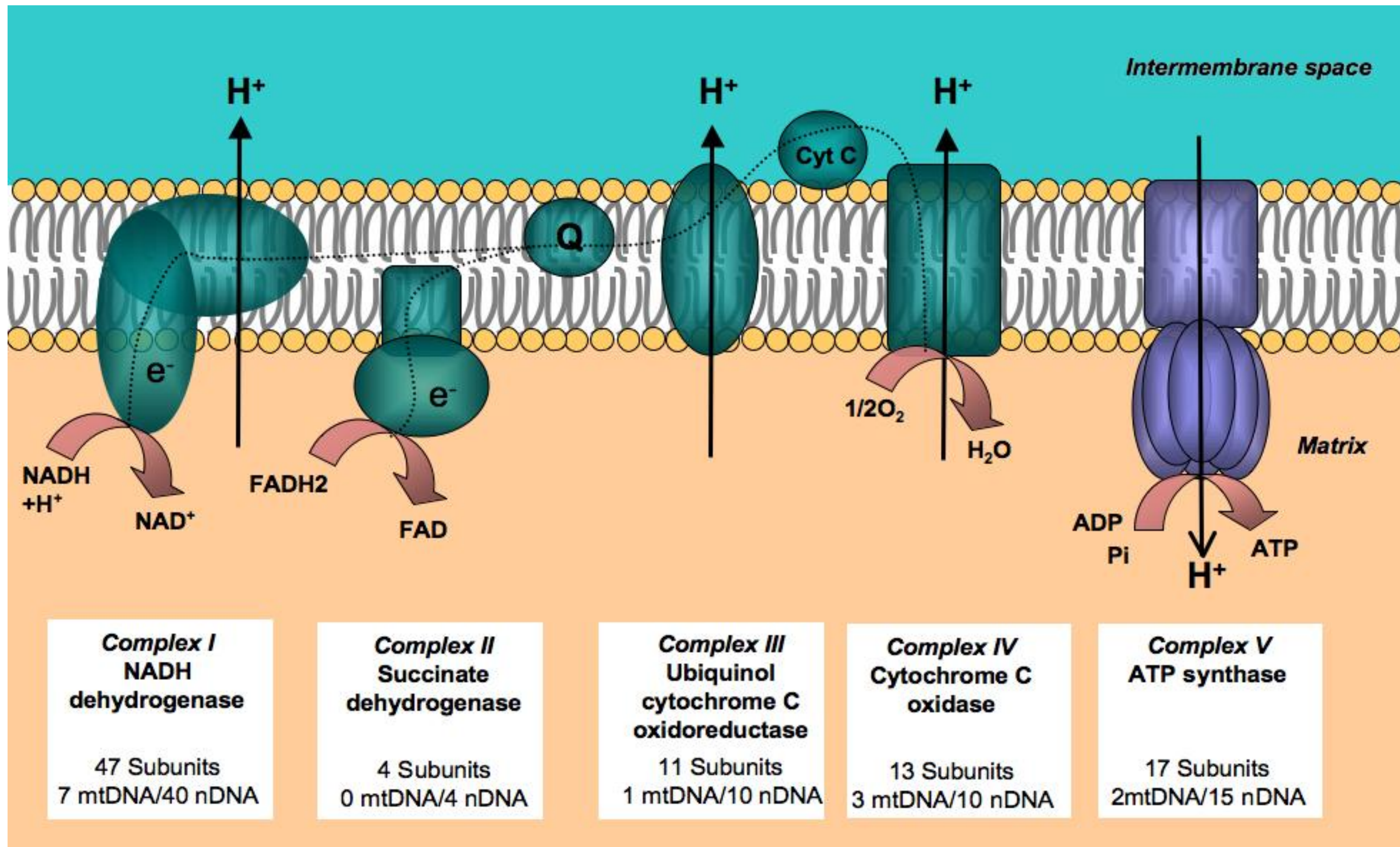
Prostetik grubu FAD olan enzimler elektronlarını Q'ya aktarırken NADH-Q oksidoredüktazın aksine **mitokondri membranın sitozolik tarafına proton pompalamazlar.** Bu nedenle elektronların $FADH_2$'den taşınması ile oluşan ATP, NADH üzerinden oluşan ATP'den daha azdır.

Q siklusu sonunda

- 2 QH_2, oksitlenerek 2 Q oluşur.

- 2 sitokrom c molekülü indirgenir *(1 sitokrom c molekülü tek elektron taşıyabilir. QH_2'deki 2 elektronun taşınabilmesi için 2 sitokrom c reaksiyona girer).*

- İkisi matriksten, ikisi Q'dan olmak üzere 4 proton membranın sitozolik tarafına geçer.



Intermembrane space
H+
H+
H+
Cyt C
Q
e-
e-
1/2O2
H2O
Matrix
NADH
+H+
NAD+
FADH2
FAD
ADP
Pi
ATP
H+
Complex I
NADH
dehydrogenase
47 Subunits
7 mtDNA/40 nDNA
Complex II
Succinate
dehydrogenase
4 Subunits
0 mtDNA/4 nDNA
Complex III
Ubiquinol
cytochrome C
oxidoreductase
11 Subunits
1 mtDNA/10 nDNA
Complex IV
Cytochrome C
oxidase
13 Subunits
3 mtDNA/10 nDNA
Complex V
ATP synthase
17 Subunits
2mtDNA/15 nDNA

ATP sentezi nerede gerçekleşir?

- **Mitokondri iç zar kürelerinin baş (F_1) kısmında**
- **$ADP+P_i \longrightarrow ATP$**

***F_0-F_1 ATPaz = ATP sentaz* (Kompleks V)**

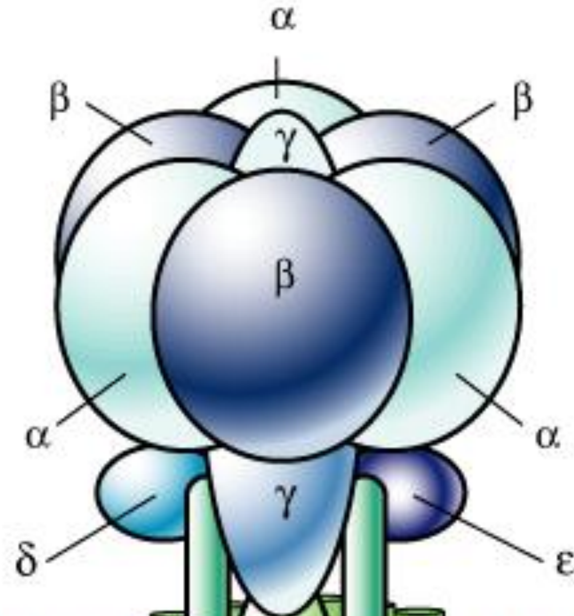
sap baş

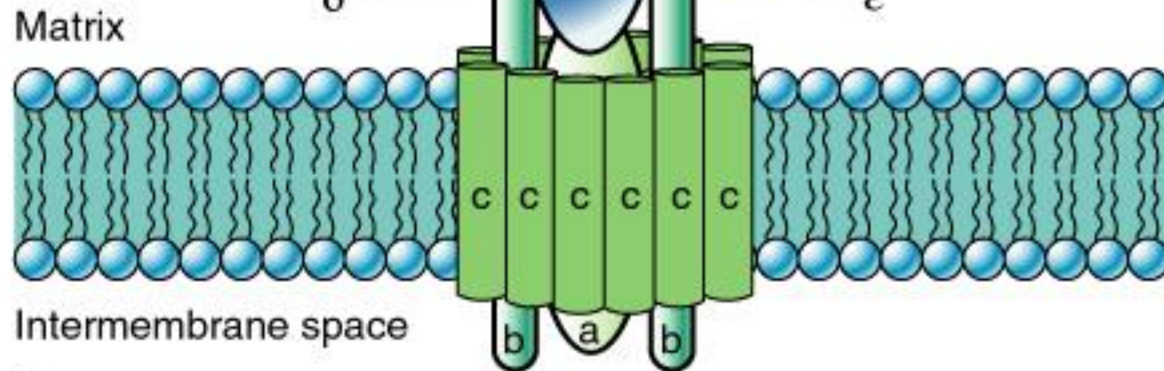
ATP sentaz, **iç mitokondri membranının matriks kısmına doğru uzanan ve bir çubuk üzerindeki topa benzeyen** bir enzim kompleksidir.

F_1-F_0 ATPaz (*ATP sentaz*)

F_1 {

F_0 {





(*b*)

F_1-F_0 ATPaz (*ATP sentaz*) (Kompleks V)

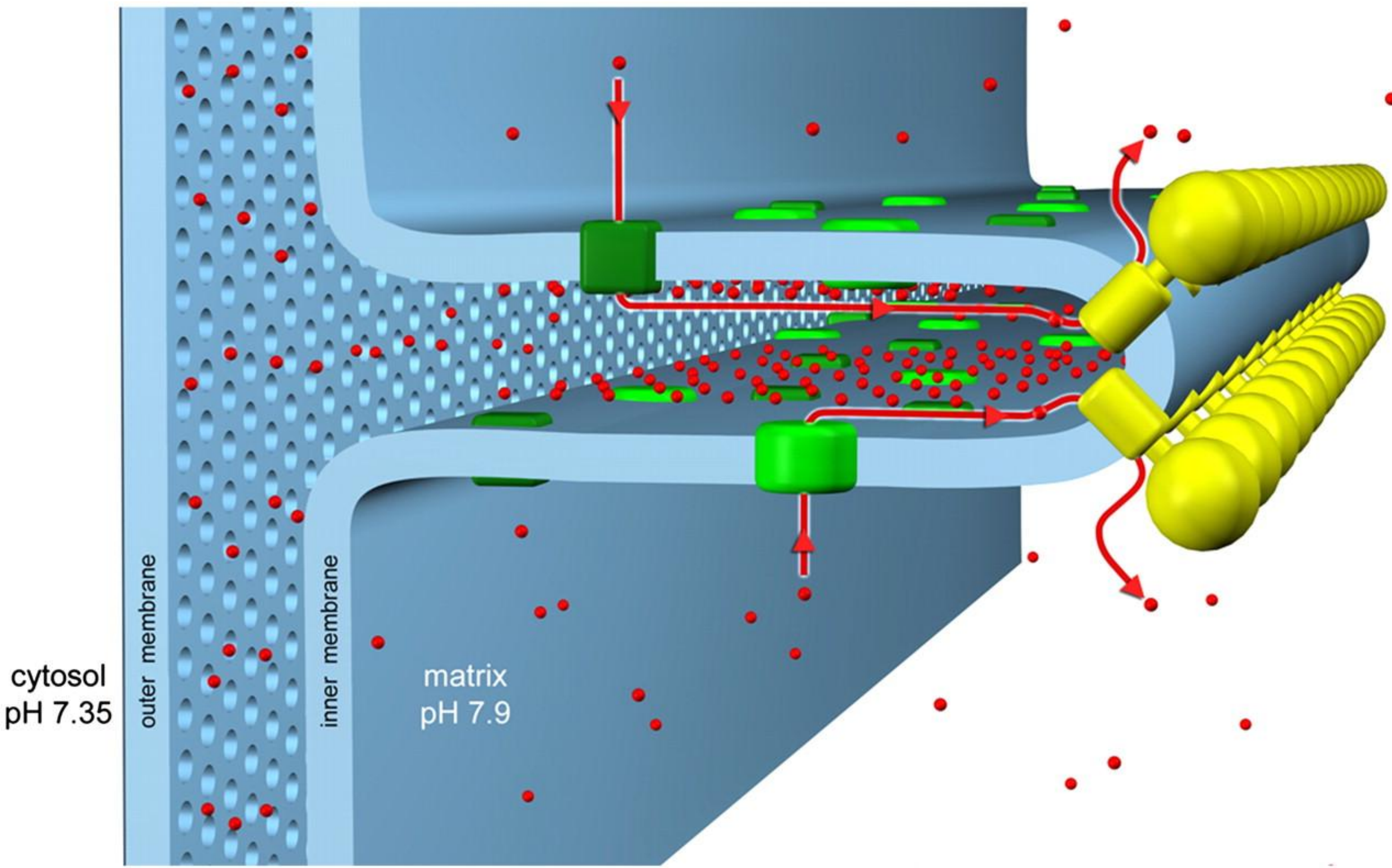
- İç zar küreleri denilen oluşumlar ATP sentaz enzimidir. ATP sentaz iki altbirimden oluşur:
- F_0: Sap kısmı, iç zara gömülü proton kanalıdır. Bu altbirimden proton akışı sırasında dönme (rotasyon) hareketi oluşur ve ADP'ye yüksek enerjili fosfat (P_i) gruplarının transferi katalizlenerek ATP sentez edilir.
- F_1: Baş kısmı, ATP sentezinin yapıldığı yerdir.

ATP sentezi nasıl olur?

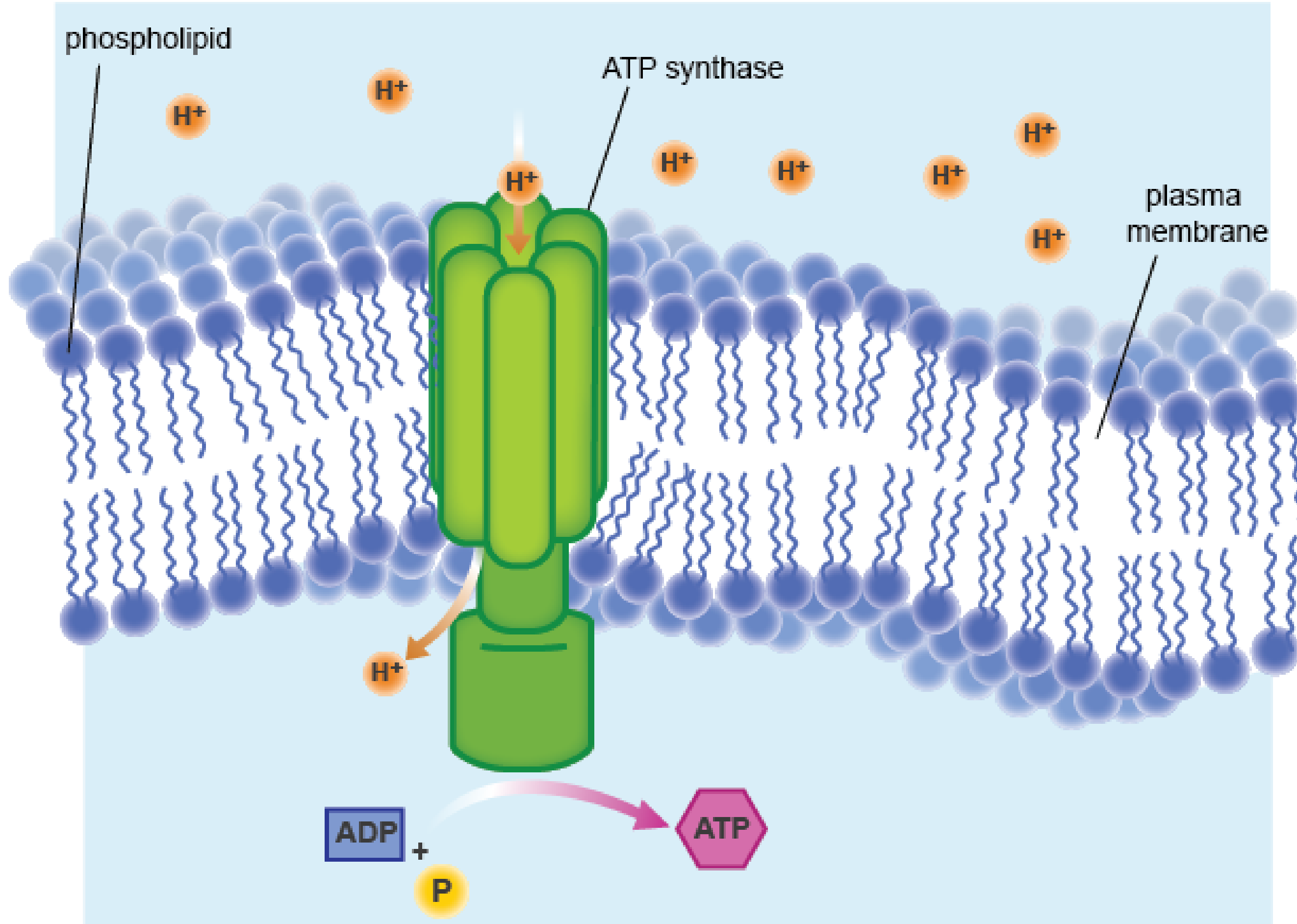
- **Kemiosmotik hipoteze göre:** Mitokondri iç zarında yer alan enzim kompleksleri aracılığıyla elektronların oksijene taşınması sırasında açığa çıkan protonlar, mitokondri matriksinin dışına, zarlar arası boşluğa pompalanırlar ve bundan dolayı **bir pH gradyanı ve transmembran elektrik potansiyeli** oluşur. Bu faktörlerin meydana getirdiği itici güç ile protonlar ***ATP sentaz*** üzerinden tekrar zarlar arası boşluktan matrikse pompalanırken ATP sentezi oluşur. Bu olaya kenetlenme ya da eşleşme adı verilir.

Kemiosmotik hipotez (Peter Mitchell)

- Elektron transferinden sağlanan enerji kullanılarak matriksteki protonlar zarlar arası boşluğa yollanır
- H^+ birikiminden dolayı, burada bir proton gradiyenti oluşur bunlar bir proton itici güç meydana gelir (hem pH hem de voltaj gradiyenti: elektrokimyasal gradient)
- Bu güçle, zarlar arası boşlukta toplanan protonlar ***ATP sentaz*** (Kompleks V) tarafından matrikse geri pompalanırken ADP ve P_i'den ATP sentezlenir



ATP sentaz (sarı), solunum zincirinin proton pompaları (yeşil). Elektron taşıma zinciri kompleksleri aracılığıyla kristaların boşluğuna pompalanan protonlar (kırmızı), ATP sentaz rotorundan geçerek tekrar matrikse pompalanır. Oluşan proton gradiyanı ATP salınımını sağlar.



Protonların mitokondri iç zarından akmaları kemiosmozdur. Kemiosmoz iyonların bir zardan geçişi demektir. ATP sentaz, ADP ve inorganik fosfatttan (Pi), ATP sentez eder. ATP sentaz enzimi, protonlar tarafından çalıştırılan bir motor gibidir. Protonların tekrar mitokondri iç zarından geri akışları ATP oluşturan gücü sağlar. Suyun akışının su değirmenini çevirmesi gibi, protonların akışı ATP sentaz tekerleğini çevirir.

Solunum zincirinde 1 NADH'ın oksidasyonu ile matriksten sitozole geçen proton sayısı

Basamak	Proton sayısı
NADH-Q oksidoredüktaz	**4**
Q-sit c oksidoredüktaz	**4**
Q-sit c oksidaz	**2**
Toplam	**10 H^+**

*****Toplam proton sayısı $FADH_2$ için 6'dır. Çünkü $FADH_2$ solunum zincirine Q aşamasından girer.*

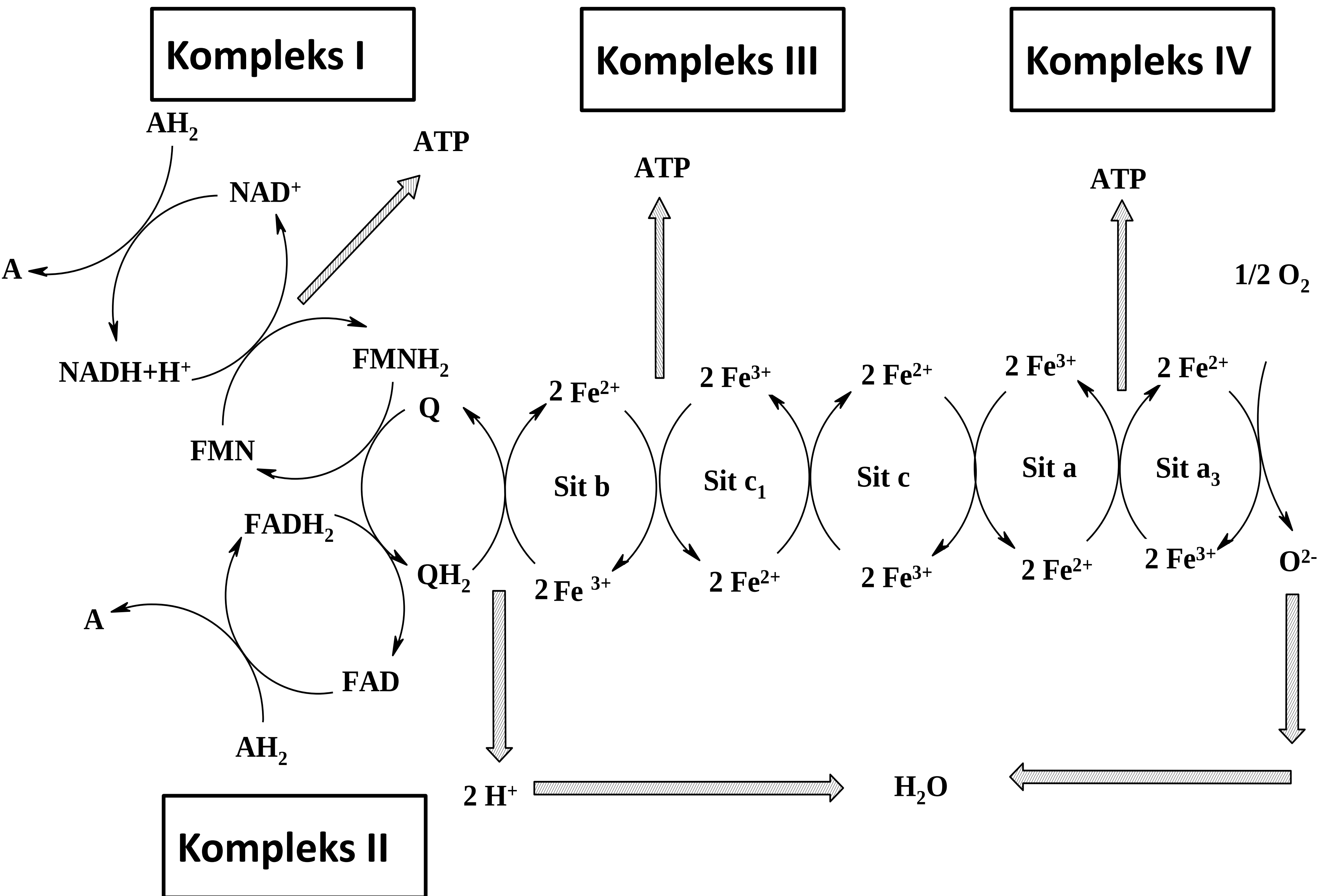
Özet

- ✓ 1 ATP sentezi için, sitozolden matrikse geçmesi gereken proton sayısı 10:3=3.33; yaklaşık olarak 3'dür.

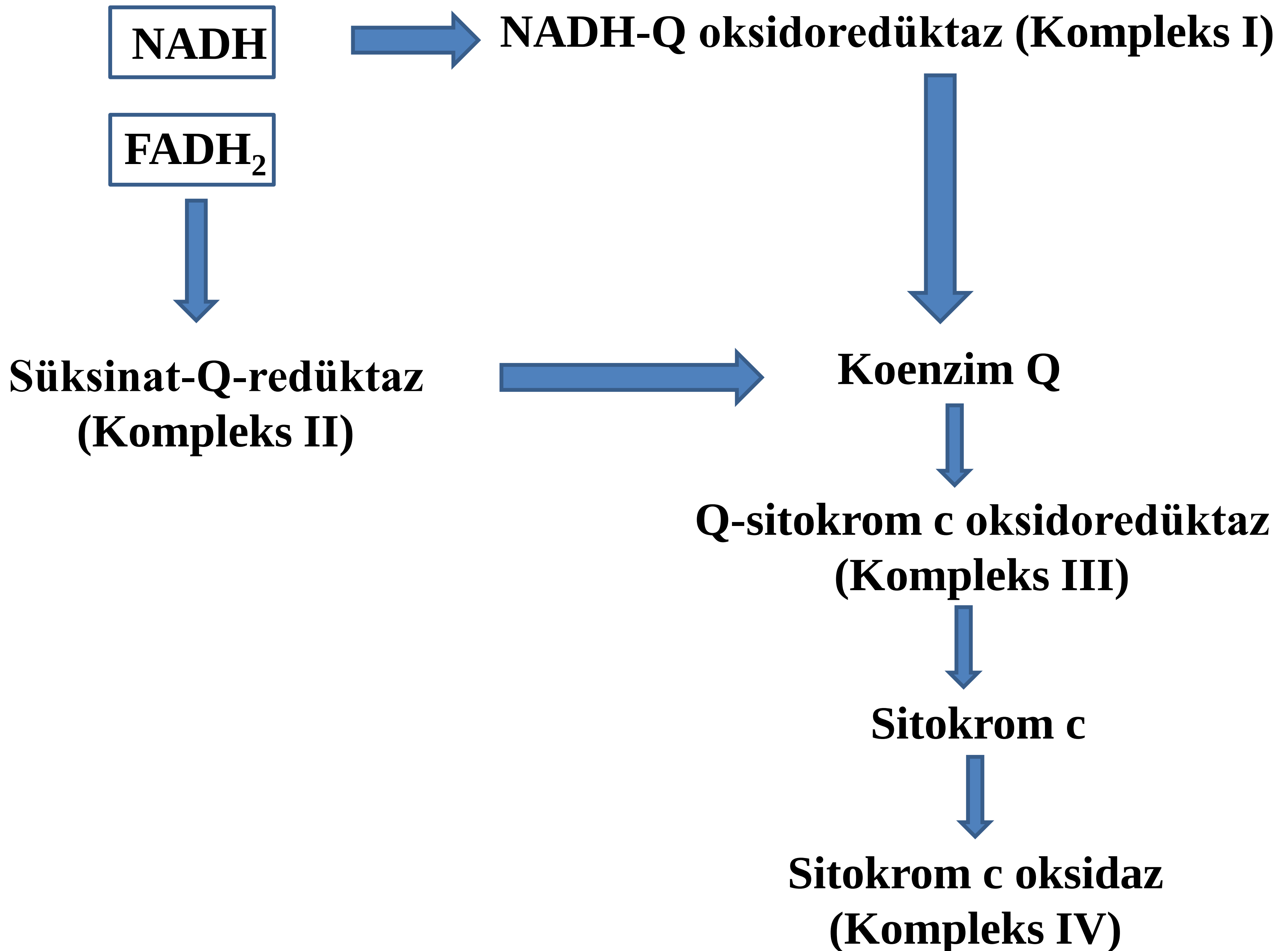
- ✓ ATP sentaz ile sentezlenen ATP'nin matriksten sitozole geçmesi için 1 proton kullanılır *(1 ATP sentezi için toplam 4 H^+ gerekir).*

- ✓ 1 NADH'ın oksidasyonu ile matriks dışına pompalanan 10 H^+, 2,5 ATP sentezini gerçekleştirebilir.

- ✓ 1 $FADH_2$'nin oksidasyonu ile matriks dışına pompalanan 6H^+, 1,5 ATP sentezini gerçekleştirebilir.

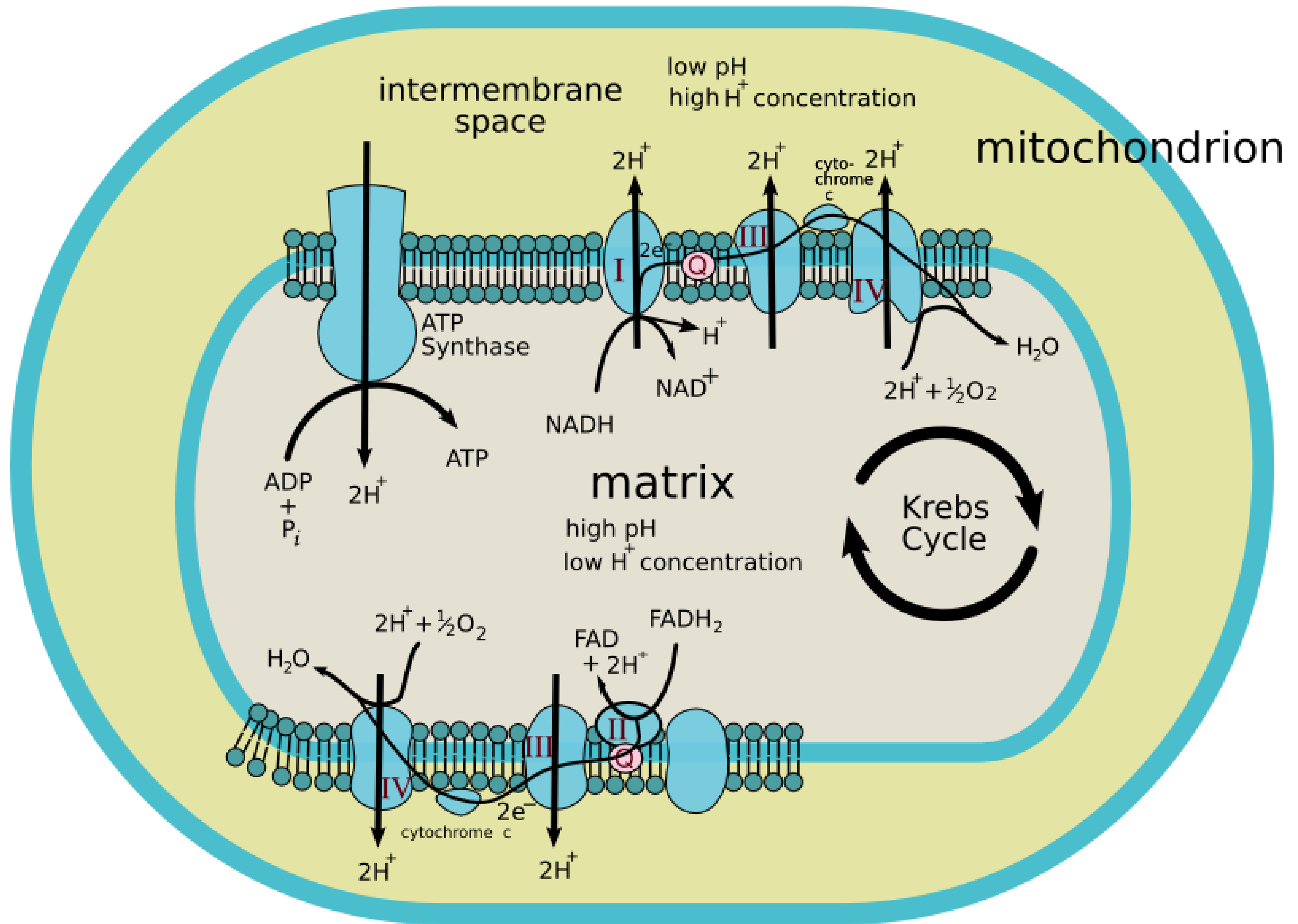


Kompleks I
Kompleks III
Kompleks IV
AH_2
ATP
ATP
ATP
NAD^+
A
$1/2\ O_2$
$NADH+H^+$
$FMNH_2$
Q
$2\ Fe^{2+}$
$2\ Fe^{3+}$
$2\ Fe^{2+}$
$2\ Fe^{3+}$
$2\ Fe^{2+}$
FMN
Sit b
Sit c_1
Sit c
Sit a
Sit a_3
$FADH_2$
QH_2
$2\ Fe^{3+}$
$2\ Fe^{2+}$
$2\ Fe^{3+}$
$2\ Fe^{2+}$
$2\ Fe^{3+}$
O^{2-}
A
FAD
AH_2
$2\ H^+$
H_2O
Kompleks II



NADH
FADH2
NADH-Q oksidoredüktaz (Kompleks I)
Süksinat-Q-redüktaz
(Kompleks II)
Koenzim Q
Q-sitokrom c oksidoredüktaz
(Kompleks III)
Sitokrom c
Sitokrom c oksidaz
(Kompleks IV)

Mitochondrial Electron Transport Chain



- ATP, organizmanın hem enerji kaynağı hem de fosfat grubu vericisidir.

  İçerdiği yüksek enerjili bağların hidroliziyle açığa çıkan enerji, organizmanın enerji isteyen, bir başka deyişle, **endergonik** reaksiyonlarında kullanılır:

- **Kas kasılmasında % 60**
- **Aktif transportta % 30**
- **Karbohidrat, lipid, protein ve nukleik asidler gibi maddelerin biosentezinde % 10**
- **Vücut ısısının sağlanmasında**

- **ATP'nin bir hücrede yapılıp diğer hücreye taşınması söz konusu değil.**
- **Hücre zarı ATP için geçirgen değildir.**
- **ATP depo edilmez.**
- **Kas hücresinde ATP çoğunlukla kas kasılması için kullanılırken böbreklerde tubuluslarda geri emilimi sağlayan aktif transport için kullanılır.**
- **ATP konsantrasyonu azaldığında ADP miktarı artar. Solunum zinciri uyarılır. ATP miktarı artar. Buna "solunumla kontrol" adı verilir.**

